



Exposition des vapeurs au formaldéhyde et à l'acroléine : revue systématique

P. Dupont, H-J. Aubin

► To cite this version:

P. Dupont, H-J. Aubin. Exposition des vapeurs au formaldéhyde et à l'acroléine : revue systématique. Revue des Maladies Respiratoires, 2019, 36, pp.752 - 800. <10.1016/j.rmr.2019.04.006>. <hal-03487921>

HAL Id: hal-03487921

<https://hal.science/hal-03487921v1>

Submitted on 20 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

rmr180277 R1

Fascicule vert

Articles Originaux

Exposition des vapoteurs au formaldéhyde et à l'acroléine : revue systématique

Exposure of vapers to formaldehyde and acrolein: a systematic review

P. Dupont (1), H-J Aubin (1,2).

1. AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Villejuif, 94800, France

2. CESP, Fac. de médecine - Univ. Paris-Sud, Fac. de médecine - UVSQ, INSERM, Université Paris-Saclay, 94805, Villejuif, France.

Titre court :

Formaldéhyde acroléine dans la e-cigarette

Auteur correspondant :

Dr Patrick Dupont

CERTA, Département de Psychiatrie et Addictologie

Hôpital Paul Brousse, 12 av. P. Vaillant-Couturier, 94800 Villejuif, France

patrick.dupont@aphp.fr

Reçu le : 28.11.18

Accepté le : 16.04.19

Déclaration de liens d'intérêt :

P. Dupont: aucun Au cours des 5 dernières années, H.-J. Aubin a participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activités de conseil, conférences, colloques) pour les entreprises Bioprojet, D&A Pharma, Ethypharm, Lundbeck, Mundipharma, Johnson & Johnson, et Pfizer. Il est également membre du groupe Psychopharmacology's Alcohol Clinical Trials (ACTIVE) de l'American Society of Clinical Group, qui est soutenu au cours des 3 dernières années par AbbVie, Alkermes, Amygdala

Neurosciences, Arbor Pharmaceuticals, Ethypharm, Indivior, Lilly, Lundbeck, Otsuka, et Pfizer.

Résumé

Bien que reconnue comme moins dangereuse que la cigarette conventionnelle (CC), la toxicité de la vapeur de la cigarette électronique (EC) reste en cours d'évaluation. Cette revue explore l'exposition des vapoteurs au formaldéhyde et à l'acroléine.

Méthode : recherche systématique dans PubMed des articles rapportant un dosage du formaldéhyde ou de l'acroléine ou de leurs métabolites dans la vapeur de la EC, chez le vapoteur actif, ou dans l'air ambiant.

Résultats : 52 publications ont été retenues. Retrouvés dans la quasi-totalité des études sur la vapeur, le formaldéhyde est 8 fois sur 11 - et l'acroléine constamment - en quantités inférieures à celles retrouvées dans les CC. Le métabolite de l'acroléine est retrouvé dans toutes les études chez les vapoteurs. Les concentrations de formaldéhyde et/ou d'acroléine générées lors de la production de la vapeur peuvent être affectées par les caractéristiques de l'E-liquide, le voltage, la topographie du vapotage, et par les additifs aromatisants.

Conclusion : dans l'état actuel des connaissances, nous devons continuer à soutenir et aider les fumeurs à cesser toute consommation de tabac, et, pour ceux qui sont dans une démarche de réduction des risques, à réduire autant que possible la durée de leur exposition à la EC.

Mots clés : Cigarette électronique, E-liquide, cancérogénicité, formaldéhyde, acroléine

Exposure of vapers to formaldehyde and acrolein : a systematic review.

Résumé en anglais

Although recognized as less dangerous than conventional cigarettes, the toxicity of the electronic cigarette vapor's toxicity remains to be fully assessed. This review explores vapers' exposition to formaldehyde and acrolein.

Method : systematic PubMed search for reports regarding formaldehyde or acrolein or their metabolites in electronic cigarette vapor, in vapers, or in ambient air.

Results : 52 publications were selected. Found in almost all studies on vapor, formaldehyde is 8 times out of 11 - and acrolein constantly - in lower amounts than those found in conventional cigarettes. Acrolein's metabolite is found in all studies in vapers. The concentrations of formaldehyde and/or acrolein generated during vapor production may be affected by the characteristics of the E-liquid, voltage, vaping topography, and by the flavor additives.

Conclusion: In the current state of knowledge, we must continue to support and help smokers to quit smoking, and for those who are engaged in a harm reduction approach, to minimize the duration of their electronic cigarette use.

Keywords: Electronic cigarette, E-liquid, carcinogenicity, formaldehyde, acrolein

Introduction

L'usage de la cigarette électronique ou e-cigarette (EC) s'est largement répandu en France comme dans nombre de pays industrialisés essentiellement depuis 2013. En 2014, dans l'ensemble des 28 membres de l'Union Européenne, l'Eurobarometer 429 (2015) rapportait 48,5 millions de personnes ayant expérimenté l'e-cigarette, dont 7,5 millions d'utilisateurs au moment de l'enquête (1). Tous les utilisateurs recensés par l'enquête étaient fumeurs ou anciens fumeurs. Dans la dernière version de l'Eurobarometer 458 (2017) 84% des européens déclarent ne pas avoir essayé la EC, 9% l'ont utilisé une fois ou deux, 2% l'utilisent régulièrement (chiffre constant par rapport à 2016) (2). Seuls 2% de non-fumeurs ont utilisé la EC une fois ou deux et 1% des non-fumeurs l'ont utilisé mais ont arrêté au moment de l'enquête.

Si l'on peut constater un relatif consensus concernant le moindre danger pour la santé de la cigarette électronique par rapport à la cigarette conventionnelle (CC), (3) une connaissance approfondie de sa sécurité d'emploi se révèle nécessaire. A cette fin, de nombreuses études expérimentales visant à mesurer le potentiel toxique des EC ont été entreprises, dont les résultats sont régulièrement publiés. L'hétérogénéité des méthodes employées, ainsi que l'avancée de la technologie même des cigarettes électroniques, amènent cependant à des résultats disparates, parfois contradictoires, ce qui nourrit un débat animé dans les sphères scientifiques comme médiatiques.

La question d'un éventuel risque pour la santé, entre autre cancérigène, de la vapeur de la cigarette électronique ne semble pas résolue. Un premier travail paru en 2014 est très souvent cité en référence. (Goniewicz 2014 (24)). Les auteurs ont dosé 6 toxiques dans la vapeur de EC et comparé ces résultats à ceux d'une cigarette industrielle de référence. Ces 6 toxiques sont : le formaldéhyde, l'acétaldéhyde, l'acroléine, le toluène et deux nitrosamines, le NNK et le NNN. De ces toxiques, les concentrations du formaldéhyde et de l'acroléine (composés carbonylés ou carbonyles), sont les plus proches de celles retrouvées dans la cigarette traditionnelle (respectivement 9 et 15 fois moins).

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) définit 5 groupes correspondant à des degrés d'indication de cancérigénicité pour l'être humain:

- Groupe 1 : agent cancérigène (parfois appelé cancérigène avéré ou cancérigène certain),
- Groupe 2A : agent probablement cancérigène,

- Groupe 2B : agent peut-être cancérigène (parfois appelé cancérigène possible),
- Groupe 3 : agent inclassable quant à sa cancérigénicité,
- Groupe 4 : agent probablement pas cancérigène (4)

Le formaldéhyde, également appelé méthanal ou aldéhyde formique, est un gaz incolore, dont l'odeur âcre et suffocante est généralement perçue à partir de 1 ppm (5). Il est utilisé dans la fabrication de résines, comme intermédiaires de synthèse de nombreuses substances chimiques, désinfectant, ou encore agent de conservation en nutrition animale. Il est également utilisé dans la fabrication de médicaments.

Le formaldéhyde est connu pour ses effets irritants de la peau et des yeux. Transitoires et réversibles, ces effets surviennent pour des concentrations de 0,3 à 1 ppm. Cette irritation peut toucher la trachée et les bronches pour des concentrations de l'ordre de 4-5 ppm. Cette irritation, si elle est chronique, peut favoriser la survenue de cancers nasopharyngés chez l'animal comme chez l'homme (5). Un effet génotoxique semble impliqué dans la genèse de ces cancers (5). En 2004, le CIRC a classé le formaldéhyde comme cancérigène avéré pour l'homme (groupe 1) (6). Dans son rapport d'experts de 2018, l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) précise que par voie aérienne : (7)

- les effets critiques du formaldéhyde chez l'homme sont des irritations oculaires et des voies respiratoires; les effets irritants liés à une exposition chronique au formaldéhyde sont similaires à ceux observés lors d'une exposition aiguë.
- La survenue du cancer du naso-pharynx résulte de deux événements distincts répondant à une relation dose-réponse : a) la cytotoxicité du formaldéhyde, à l'origine d'une prolifération régénérative cellulaire, b) la superposition des effets génotoxiques du formaldéhyde dont la formation des adduits DTX qui devient irréversible au-delà d'une concentration élevée.
- Les effets cancérigènes du formaldéhyde au niveau du nasopharynx sont donc observés dans un contexte d'exposition répétée à des concentrations élevées, causant préalablement une cytotoxicité se traduisant par des irritations locales.
- les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) doivent être définies en fonction des durées d'exposition : aiguë ou chronique. Pour une exposition chronique par voie aérienne, l'ANSES a retenu comme valeur toxicologique de référence (VTR) 123 µg/m³ et comme valeur guide de qualité d'air intérieur (VGAI) celle de l'OMS à

savoir 100 µg/m³ aussi bien pour une exposition courte que pour une exposition continue toute la journée avec comme effet critique une irritation oculaire (7).

L'Organisation Mondiale pour la Santé recommande 0,1 mg/m³ (100 µg/m³) comme valeur de formaldéhyde à ne pas dépasser afin d'éviter les effets nocifs à long terme y compris les cancers sans toutefois préciser de durée d'exposition (8). L'OEHHA donne comme niveaux d'exposition de référence, 55 µg/m³ pour une exposition aigue avec irritation oculaire, 9 µg/m³ pour une exposition de 8 heures par jour et également pour une exposition chronique avec obstruction et inconfort nasal, inconfort des voies respiratoires inférieures et irritation des yeux (9).

L'acroléine, aussi connue sous le nom d'acryaldéhyde, d'aldéhyde allilique, d'aldéhyde acrylique, de propénale, ou de propène-2-al, est une substance chimique de formule brute C₃H₄O. L'acroléine est rejetée naturellement dans l'environnement à l'issu des processus de fermentation et de pourrissement des fruits (10). On estime que la combustion de matières organiques est la principale source d'acroléine : incinérateurs, chaudières, brulures de déchets agricoles, gaz d'échappement des moteurs diésels et à essence... C'est dans l'air intérieur des habitations que l'on retrouve le plus d'acroléine (2 à 20 fois plus que dans l'air extérieur), issu de la cuisson des aliments, du chauffage domestique et de la combustion du tabac (11).

La toxicité aiguë de l'acroléine inhalée est considérée comme importante avec, par exemple une irritation des voies respiratoires accompagnée d'une augmentation des résistances du débit et du volume respiratoire, une irritation gastro-intestinale, et une dépression du système nerveux central. Des lésions histologiques de la trachée et des bronches ont été également décrites chez l'animal (pour revue 10, 11).

En cas d'exposition chronique, les différentes études chez l'animal indiquent que l'appareil respiratoire est l'organe cible de l'acroléine. La sévérité des effets respiratoires s'accroît avec la concentration en acroléine. Des effets irritants et inflammatoires sur l'appareil respiratoire et des modifications histopathologiques sont aussi bien observés chez le rat (à partir de 0,9 mg/m³), le hamster (à partir de 3,3 mg/m³), le cochon d'Inde (à partir de 1,6 mg/m³) que chez le lapin (à partir de 1,6 mg/m³). Le rat apparaît comme l'espèce la plus sensible parmi toutes les espèces, y compris l'Homme, avec une apparition des effets dès les plus faibles doses au niveau de la cavité nasale (11). L'exposition chronique du chien et du singe à de faibles concentrations d'acroléine (0,22 ppm) entraîne des lésions histologiques pulmonaires, spléniques et thyroïdiennes (12).

L'acroléine a été reconnue comme cause d'inflammation et de cytotoxicité des voies aériennes. Elle augmente la production de mucus dès de faibles doses (13,14). Dans son rapport d'expertise de 1999, Santé Canada n'avait retrouvé que deux études portant sur la toxicité chronique et la cancérogénicité de l'acroléine par voie d'inhalation, ce qui ne lui permettait pas de conclure (10). En 2003, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (l'ANSES) rappelait que le CIRC et l'agence américaine de protection de l'environnement considéraient que les données étaient insuffisantes pour caractériser le potentiel cancérogène de l'acroléine chez l'Homme (CIRC : groupe 3) (9). Plus récemment, une étude de l'action de l'acroléine sur le gène suppresseur de tumeur P53 et sur l'inhibition de la réparation des lésions de l'ADN concluait que l'acroléine était l'agent principal de cancer de poumon de la fumée de tabac (15). Il a été montré que l'acroléine entraînait des mutations géniques tant sur des bactéries que sur des cellules de mammifères (8). Une expérimentation de l'effet de l'acroléine inhalé sur les muqueuses nasales et respiratoires a été réalisée chez des rats. Ceux-ci ont été exposés à 0,02, 0,06, 0,2, 0,6 ou 1,8 ppm d'acroléine pendant 6 heures par jour, cinq jours par semaine pendant 13 semaines. L'exposition à l'acroléine était associée à une inflammation, une hyperplasie et une métaplasie épidermoïde de l'épithélium respiratoire. Une prolifération accrue de cellules épithéliales respiratoires s'est produite sur certains sites respiratoires après 4 à 30 jours d'exposition à une teneur en acroléine égale ou supérieure à 0,6 ppm (16).

L'OEHHA a retenu comme seuils de toxicité de l'acroléine, en aigue 2.5 µg/m³ avec irritation oculaire objective, 0.70 µg/m³ pour une exposition de 8 heures entraînant des lésions de l'épithélium pulmonaire, et 0.35 µg/m³ en chronique avec également constitution de lésions de l'épithélium respiratoire (10).

Une nouvelle approche, adaptée des procédures de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), a permis de classer les produits de la fumée de tabac selon leur marge d'exposition et leur implication dans la genèse des cancers liés au tabagisme. La conclusion des auteurs est que l'acroléine et le formaldéhyde seraient les produits dont il faut réduire le degré d'exposition avec la plus haute priorité ; la réduction d'exposition du benzopyrène étant moins prioritaire (17).

Compte-tenu des effets carcinogènes du formaldéhyde et des effets sur la santé de l'acroléine , de la présence de formaldéhyde dans certains E-liquides (20 sur 21 testés, 10 du commerce et 11 achetés sur internet) (18) et de leur concentration faiblement réduite par rapport aux cigarettes conventionnelles dans une étude qui fait référence, (24) il nous a semblé utile de

réaliser une revue systématique des études de la littérature explorant les concentrations de formaldéhyde et/ou de l'acroléine dans la vapeur de la cigarette électronique ou de leurs métabolites chez les vapoteurs comparativement à celles de la fumée de tabac, et/ou comparativement aux seuils de dangerosité définis pour l'être humain en exposition aiguë, mais également en cas d'utilisation chronique de la EC.

Méthode

Nous avons réalisé une revue systématique dans PubMed des publications traitant de l'acroléine et/ou du formaldéhyde dans la vapeur des cigarettes électroniques ou des métabolites de ces deux produits chez les utilisateurs, en utilisant les mots clefs : (carbonyl OR acrolein OR formaldéhyde OR 3 HPMA) AND (electronic cigarette vapor OR e-cigarette OR electronic cigarette OR electronic cigarettes) en juin 2018. Les critères d'éligibilité pour notre revue systématique ont été : études comportant un dosage dans la vapeur de la cigarette électronique (EC) de l'acroléine ou/et du formaldéhyde, ou un dosage chez l'utilisateur de la e-cigarette du métabolite de l'acroléine et/ou du formaldéhyde, ou un dosage dans l'air ambiant des mêmes éléments.

Pour chaque étude retenue, nous avons extrait les informations suivantes : référence (premier auteur, pays de l'étude et année de publication), aspects méthodologiques du matériel et des réglages d'extraction de la vapeur, aspects méthodologiques des dosages des carbonyles, comparateurs utilisés par les auteurs, principaux résultats du dosage du formaldéhyde, de l'acroléine ou de leurs métabolites et conclusion des auteurs.

Résultats et Discussion

La recherche sur la base PubMed a permis de trouver 142 références. Dans cette sélection, trois revues de la littérature ont été identifiées traitant (en partie) du même sujet. Ces trois revues totalisent 112 publications soit un total de 254 publications.

Après avoir retiré les doublons des deux séries précédentes, 78 références n'ont pas été retenues sur titre ou abstract ne traitant pas du sujet de ce travail, puis 21 ont été également écartées sur texte n'ayant pas tous les critères d'éligibilité. 52 publications répondant aux critères ont été incluses dans la synthèse qualitative. (*Fig 1*)

Les résultats sont présentés dans les tableaux 1 et 2. Le *tableau 1* concerne les études de dosage des carbonyles dans la vapeur issue de l'usage de EC par une machine à fumer (19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57).

Le *tableau 2* concerne les dosages des carbonyles ou de leurs métabolites dans l'air ambiant ou chez des volontaires après vapotage par des humains (58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70).

Dans chacun des deux tableaux, les unités utilisées par les auteurs sont précisées dans la colonne 4 pour les dosages obtenus avec les EC, dans la colonne 5 pour les dosages des comparateurs.

Les études retenues dans cette revue systématique ont été publiées entre 2010 et 2018. L'évolution de la technologie des EC sur cette période a conduit les chercheurs à tester successivement les trois générations d'EC et de nombreuses marques différentes. Les E-liquides du marché vendus en boutiques (dans les différents pays où les études ont été réalisées) ou sur internet étaient très différents les uns des autres, en dose de nicotine (de 0 à 24 mg/ml), en proportion de propylène glycol (PG) et/ou en glycérine végétale (VG), en additifs aromatisants ... Les techniques d'extraction des carbonyles (formaldéhyde et acroléine, entre autres) et de dosage différaient d'une étude à l'autre. L'ensemble de ces différences rendent difficile les comparaisons comme l'ont souligné les trois revues de la littérature publiées sur cette période (71,72,73).

1. Recherche de conditions normalisées de vapotage en laboratoire

Il n'existe pas de normes officielles de vapotage (43) comme il en existe pour le tabagisme (19, 20). Des différences importantes sont notées quant à la durée des bouffées (de 1,8 à 8 secondes), au nombre de bouffées (analyse de la vapeur obtenue avec une seule bouffée, 10 à 15 bouffées ou séries de 20 bouffées jusqu'à extinction de la batterie) ! Différences aussi du volume des bouffées (de 33 à 91ml) et de l'intervalle entre chaque bouffée (de 10 à 30 secondes). Cependant, plusieurs auteurs semblent s'accorder sur des bouffées d'une durée de 4 secondes, d'un volume de 55ml avec un intervalle de 30 secondes entre chaque bouffée. (Protocole Santé Canada, Test Method T-115 (1999)) (74). Point très important sur lequel nous reviendrons, toutes les études n'ont pas été conduites avec le même voltage. Enfin, la

méthode de collection des aérosols ne fait pas consensus. La méthode DNPH, la plus utilisée dans les études de ce travail, semble sous-estimer les taux de formaldéhyde comparativement à la méthode qNMR-DNPH spectrométrie (51).

2. Rôle du PG et du VG dans la formation des carbonyles

Acroléine et formaldéhyde sont produits avec la vapeur, puisque en quantités faibles dans les E-liquides (41,75). La vapeur est produite par chauffage du PG et / ou du VG. Or toutes les études ont été réalisées avec des E-liquides très différents quant à leur composition en propylène glycol ou en glycérine végétale : PG ou VG seuls, ou PG+VG dans des proportions diverses (respectivement 80/20, 70/30 ou 50/50%). Le formaldéhyde provient de l'oxydation aussi bien du PG que du VG, alors que l'acroléine semble provenir de l'oxydation du seul VG (43).

Lors de l'utilisation d'E-liquide composés uniquement de PG, l'acroléine n'est pas retrouvée, confirmant sa formation à partir du seul VG (20, 26, 28, 52). Le VG semble produire plus de formaldéhyde que le PG dans une étude (52).

3. Topographie des bouffées (encadré)

Plusieurs travaux récents ont évalué la topographie des bouffées. Chez 20 usagers de deux EC différentes (76), la moyenne du nombre de bouffées réalisées lors de sessions de vapotage libre de 10 minutes était de 32 bouffées avec un intervalle entre les bouffées de 17,9 secondes. La durée moyenne d'une bouffée était de 2,65 secondes, le volume de 51 ml. Les auteurs ont cependant remarqué des différences importantes entre les usagers, par exemple différence du nombre de bouffées par session allant de 13 à 42 bouffées ou différence du volume par session (de 200 à 3700 ml selon la figure 3). Un second travail démontre également la variabilité de la topographie des bouffées entre 21 vapoteurs dans un environnement naturel amenant les auteurs à définir trois topographies types avec des différences de durées (1,4 secondes, 3,7 et 6,9 secondes), de débit (30, 39 et 44 mL/s), de volume des bouffées (42, 144 et 304 mL) et d'intervalles entre les bouffées (18,4s, 48,7s, 47,7s) (77). Dans une autre étude chez 10 vapoteurs, les bouffées d'EC étaient en moyenne d'un volume de $53,4 \pm 19,2$ ml, d'une durée de $3,0 \pm 1,3$ s et d'un débit de $19,6 \pm 5,0$ ml (78).

Les premières études référencées dans notre revue dosant les carbonyles dans la vapeur des EC avec une machine à fumer (2010) utilisaient comme protocole le test ISO 3308 avec des bouffées de 2 secondes, d'un volume de 35ml et avec un intervalle inter-bouffées de 60 secondes, test de référence pour l'usage des CC (19, 20). Mais ce test reflète très imparfaitement le comportement des fumeurs qui ont en moyenne une inhalation plus forte (79) ; il a été suggéré en 2012 de ne pas utiliser le test ISO 3308 comme référence de vapotage (20). De nombreuses études utilisent depuis le test T-115 de Santé Canada (74) avec un volume de bouffée de 55 ml et d'un intervalle inter-bouffées de 30 secondes. La durée des bouffées était pour la plupart des études de 2 secondes (23, 27, 44, 46, 49, 55) ou de 4 secondes (35, 37).

Parmi les paramètres de la topographie de vapotage, la durée des bouffées semble particulièrement importante. Si donc une majorité des auteurs a utilisé une durée de 2 ou 4 secondes, une étude a utilisé une durée de 5 secondes (41). Les quantités de formaldéhyde et d'acroléine retrouvées, même avec un voltage minimal de 3,8 V y sont très importantes. Cependant, la durée de 5 secondes a été critiquée par une autre équipe comme étant supérieure aux habitudes des vapoteurs (54). Il a été confirmé que la quantité de carbonyles générée en particulier d'acroléine augmente bien avec la durée des bouffées, de 2, 5 ou 10 secondes (50).

Certains auteurs utilisent un intervalle court séparant les bouffées, de 10 ou 20 secondes, sans qu'aucune conclusion ne puisse être tirée car cet élément n'a pas été pris en compte séparément des autres paramètres de la topographie du vapotage (34, 36, 39).

Le nombre de bouffées réalisées semble jouer un rôle important. En analysant la formation de carbonyles à partir de 28 E-liquides commercialisés en Allemagne, tous composés de PG et de VG, c'est à partir de 60 bouffées que les quantités de carbonyles (en particulier de formaldéhyde et d'acroléine) augmentent de façon significative (25). La formation de formaldéhyde, d'acroléine (et d'acétaldéhyde) a été étudiée en fonction du nombre de bouffées et de l'intervalle entre chaque bouffée. Le formaldéhyde (et en proportion moindre l'acroléine) est généré en quantité exponentielle à partir de 11 bouffées avec un intervalle de 60 secondes, à partir de 13 bouffées avec un intervalle de 30 secondes et de 15 bouffées avec un intervalle de 15 secondes et des bouffées de deux secondes. Les auteurs précisent qu'une quantité adéquate d'e-liquide reste dans le flacon de CE pendant au moins 30 bouffées (43). Chez les vapoteurs dépendants à la nicotine, il est probable d'après Kosmider (48), que des doses faibles de nicotine dans les E-liquides conduisent à multiplier les bouffées (afin d'avoir la dose souhaitée en nicotine) et ainsi entraîner une augmentation des quantités inhalées de

carbonyles, et par conséquent la dangerosité du vapotage. La modification d'utilisation des EC est confirmée par un autre travail réalisé chez 21 vapoteurs confirmés. Ceux-ci réalisent moins de bouffées et d'une durée plus courte avec une puissance de 10W qu'avec une puissance de 6W (80). Une étude réalisée chez 98 utilisateurs exclusifs de EC depuis 9 mois en moyenne confirme ce besoin de maintenir constantes les quantités de nicotine inhalée. A la ligne de base, les vapoteurs utilisaient 80 ml par an de E-liquides à 11 mg/ml de nicotine (quartiles: 6-15 mg / mL). Un an après, les vapoteurs incluses dans l'étude avaient baissé leur dose de nicotine dans les E-liquides (en moyenne de 6 mg/ml (5-12 mg / mL)). Mais ils avaient augmenté de façon significative la quantité utilisée de E-Liquides à 100 ml/an, d'après l'auteur de l'étude «afin de maintenir leurs niveaux de cotinine constants » (vérifiées par dosage de la cotinine salivaire à la ligne de base et un an après, respectivement de 252 et 307 ng/ml (respectivement quartiles à la ligne de base: 50-130 ml et 60-157 ml à un an, W (test de Wilcoxon) = 3,3, p = 0,001 pour l'évolution dans le temps)) (81). Une équipe s'est intéressée à la production de carbonyles de deux EC françaises dont une étudiée à deux puissances différentes (18 et 30W) en faisant varier soit le volume des bouffées (35 ou 100mL), soit la durée de celles-ci (2 ou 6 secondes), soit la fréquence des bouffées (1 ou 4,3 par minute). Le formaldéhyde augmente de 20 à 255 ng/bouffée selon les conditions et l'acroléine de ND à 42 ng/bouffée (82). Il s'agit d'une possible auto-titration en nicotine comme le confirme un second travail chez 27 vapoteurs sur un an (83).

4. Rôle du voltage utilisé / Phénomène de bouffée sèche («dry puff»)

Les concentrations de formaldéhyde et d'acroléine dans la vapeur des EC augmentent avec le voltage utilisé. (26, 29, 32, 36, 37, 38, 43, 45, 46, 49, 50, 51, 53). Plusieurs études ont mis en évidence des concentrations de formaldéhyde et /ou d'acroléine importantes, égales ou supérieures à celles retrouvées dans la fumée de tabac avec des voltages élevées : dès 4.2 V (52), 4.8 V (26, 44, 54), ou 5.0 V (32, 38, 45). Il faut noter que certaines publications indiquaient la puissance en Watt (et non la tension en volt), montrant que la sensation de « *dry-puff* » (voir plus loin) se produisait dès 10W (51, 29).

Il a été rapporté qu'au-dessus d'un voltage de 4.2 V, un phénomène de « *dry puff* », ou bouffées sèches apparaît, et qu'ainsi ce voltage n'est qu'exceptionnellement utilisé en situation réelle (45, 53). Le « *dry-puff* » est une sensation désagréable, avec goût de brûlé, survenant lorsque la quantité de liquide est insuffisante pour alimenter la mèche. Ce phénomène pourrait survenir dans d'autres circonstances que l'insuffisance de liquide, comme lors de l'activation

du dispositif, lorsque le taux d'évaporation est plus élevé que le taux d'apport de liquide à la résistance (84). Deux études (32, 41) retrouvant de forts taux de formaldéhyde à voltage élevé ont été critiquées pour ne pas avoir abordé ce phénomène de « *dry puff* » et refaites dans des conditions ne produisant pas ce problème (respectivement 45, 53). Cependant, les auteurs de la première étude (32) ont suite aux critiques, refait leur étude dans des conditions ne générant pas de bouffées sèches avec un voltage de 4.0V (7,3W). Dans ce travail, les auteurs ont retrouvé des taux de formaldéhyde gazeux et d'hémi-acétals de formaldéhyde à des niveaux supérieurs aux limites de l'OSHA sur le lieu de travail (57). Une étude en particulier est citée pour justifier la notion que peu de vapoteurs dépassent 4.0 V (ce qui les exposerait plus fortement au formaldéhyde et à l'acroléine) : 26 volontaires ont testé une EC à des voltages différents pour définir le seuil à partir duquel une sensation de « *dry puff* » apparaissait. Si 8 des participants sur les 26 (30%) ont rapporté cette sensation à 4.0 V, la majorité (15/26, 57%) ont rapporté la sensation désagréable de bouffées sèches à 4.2 V, et 3 participants à 4.4 V (11%) (45). Nous rapportons ici notre propre expérience clinique en consultation de tabacologie : près de 10% de nos patients utilise des voltages supérieurs à 4.7 V sans éprouver de phénomène de « *dry puff* ».

Ainsi, l'augmentation des quantités de formaldéhyde et/ou d'acroléine consécutive à l'utilisation de voltages supérieurs à 4 V ne paraît pas improbable, compte tenu de la fréquence non négligeable de vapoteurs ne percevant pas les bouffées sèches à ces voltages élevés. Même si les avancées technologiques concernant le voltage permettent un meilleur contrôle du chauffage et donc du « *dry puff* » (85), il a été suggéré que la possibilité d'augmenter ce chauffage avec les cigarettes de 3e génération pourrait augmenter les quantités de formaldéhyde et donc le risque pour la santé (48).

Notons que, avec une méthode d'analyse dosant les carbonyles à la fois en phase gazeuse et en phase particulaire, (57) le formaldéhyde (dosages incluant les hémiacétals de formaldéhyde) est retrouvé en quantité beaucoup plus importante (de 7 à 13 fois plus) que dans les deux autres travaux utilisant un voltage de 4.0 V (45, 37).

Un travail a comparé 5 cigarettes électroniques différentes avec réservoir rechargeable (« single top coil », « single bottom coil » (3 modèles) et « dual bottom coil ») avec une résistance fixe pour chaque EC (2,8Ω, 2,7Ω, 2,8Ω, 2,2Ω, 0,72Ω respectivement), EC qui ont été testées avec 5 voltages (ou puissance en watt) différents (37). Les concentrations en formaldéhyde les plus élevées retrouvées dans ce travail l'ont été avec la EC n°1 dès une puissance de 5,3 W (3,8V), à 9,2 W (5,0V) (respectivement 8.5 µg/bouffée et 51 µg/bouffée). Même chose pour l'acroléine (respectivement 0,23 µg/bouffée à 5.3W et 5,5 µg/bouffée à

9.2W), alors qu'avec la EC n°5 les quantités de formaldéhyde et d'acroléine restent à des niveaux très bas même à une puissance élevée (25W soit 4,2V) (respectivement 0,34 µg/bouffée et <0,02 µg/bouffée). Les auteurs concluent qu'il existe de grandes différences entre les dispositifs EC disponibles sur le marché et que, en fonction du dispositif, les modifications de la puissance appliquée à l'atomiseur peuvent avoir des effets considérables mais différents sur le rendement total en aérosol et la formation d'aldéhyde (tableau 1, ligne 19).

Trois études se sont intéressées, non pas au voltage, mais à la température de chauffage. Dans la première, utilisant des températures de chauffage de 45 °C à 350 °C (par paliers de 10 ou 12°C par seconde), les carbonyles ne sont retrouvés qu'à l'état de traces en dessous de 100°C (25). Dans la seconde, selon la EC et le E-liquide utilisé, la formation de formaldéhyde augmentait de façon importante quand la température passait de 215° C à 318 C (respectivement 6.0 µg/10 bouffées à 225 µg/10 bouffées), dépassant ainsi les limites acceptables pour la santé (United States Environmental Protection Agency (USEPA) et OEHHA). L'acroléine, quant à elle, était produite par les E-liquides contenant du VG seul dès 270 °C, mais surtout à 318°C. (52) Dans la troisième étude, les taux de formaldéhyde restaient faibles si la température restait inférieure à 350 °C (46).

Un travail sur les quantités de carbonyles émis par la EC à différents voltages a été publié récemment (86). 6 E-liquides ont été étudiés ; 3 du marché public et trois fabriqués par le laboratoire avec respectivement une proportion (en %) de PG et VG de : 100/0, 70/30 et 50/50. L'augmentation du voltage de 3,6 V à 7,0 V entraîne une augmentation de la production des différents carbonyles étudiés, en particulier du formaldéhyde et de l'acroléine (respectivement de 1,12 à 1,64 et de 1,23 à 3,64) augmentations comparables à d'autres études de notre revue (37, 40).

5. Rôles des additifs aromatisants dans la formation des carbonyles

Il existerait sur le marché des E-liquides près de 8 000 arômes différents. Très peu ont été étudiés. Dans un premier travail réalisé avec des EC de première génération et 3 E-liquides avec des additifs aromatisants différents (pomme ou tabac), les concentrations de formaldéhyde collectées ont été très inférieures à celles des CC, quel que soit l'additif aromatisant (22). Il en est de même avec des EC de première et seconde génération avec un arôme tabac (35). Dans un travail utilisant des EC différentes mais toujours réglées à une

puissance unique, il a cependant été retrouvé des concentrations de formaldéhyde très supérieures avec certains additifs aromatisants (34). Parmi trois marques populaires de EC testées avec des E-liquides identiques, sans puis avec additif aromatisant, deux des trois EC ont produit des concentrations de formaldéhyde et d'acroléine plus importantes avec les E-liquides aromatisés (40). Cette étude a été refaite par une autre équipe et avec d'autres EC réglées à 4.0 V, les concentrations de carbonyles étaient inférieures à l'étude précédente, mais les teneurs en formaldéhyde et en acroléine restaient toutefois plus élevées avec certains additifs aromatisants qu'avec d'autres (54). Un travail récent a testé 21 E-liquides avec des concentrations croissantes de 5 additifs aromatisants (56). Les auteurs concluent que les quantités de formaldéhyde et d'acroléine augmentent de façon linéaire avec l'augmentation des teneurs en additifs.

Ces résultats concernant l'impact des additifs aromatisants sur l'éventuelle toxicité du vapotage devrait être pris en compte par de nouvelles études comparant les additifs aromatisants les plus utilisés afin de vérifier leur sécurité d'utilisation.

6. Formaldéhyde :

Sur les 39 études retenues avec une extraction de la vapeur par une machine, trois n'ont pas recherché le formaldéhyde (28, 31, 55). Sur les 36 études ayant dosé le formaldéhyde, une seule étude n'a pas retrouvé de formaldéhyde dans ses analyses (23) ; trente-cinq études ont retrouvé du formaldéhyde, avec des concentrations très variables en fonction de la composition de la EC utilisée, du E-liquide (PG et/ou VG), de la présence ou non d'additifs aromatisants, du voltage et de la topographie des bouffées. Onze études ont fait des comparaisons avec des cigarettes conventionnelles. Parmi celles-ci, huit ont retrouvé des taux inférieurs (voire très inférieurs) de formaldéhyde avec la EC par rapport à la CC (20, 21, 22, 23, 29, 33, 44, 45). Deux ont retrouvé des taux identiques à ceux de la CC (25, 39). Dans l'une des deux études, la libération d'aldéhydes ne se produit pas de manière continue, mais est fortement accrue dans la seconde moitié de la période de fumage. Les auteurs précisent que la formation de ces produits était détectée avant que les niveaux de liquide atteignent l'épuisement de E-liquide. (25) Dans la seconde, les taux des carbonyles ont été corrélés aux quantités de E-liquides utilisés (en ml). Les taux de formaldéhyde augmentent de façon linéaire pour atteindre 200 ng avec 0.25 ml de E-liquide utilisé (39). Une étude sur les 36 retenues retrouve des taux supérieurs à ceux de la CC en utilisant les EC avec la technique du « *direct drip atomizer* » (goutte à goutte directe sur la bobine de chauffage). Les bouffées

réalisées sont très longues (8 secondes) avec un intervalle entre les bouffées de 10 secondes. Avec un voltage de 3.4 V (résistance à 2.5 Ω), les quantités de formaldéhyde avec 2 bouffées de vapeur sont égales à celles obtenues avec la cigarette 3R4F mais 4 fois supérieures avec 4 bouffées de vapeur (42). Dans un travail, avec une des 5 EC testées, les taux de formaldéhyde et d'acroléine dépassaient les taux obtenus par le fumage de 20 cigarettes dans une journée et à la puissance maxima (9,2 W soit 5,0V) ; des taux de formaldéhyde étaient supérieurs aux seuils de l'OSHA. Avec 3 autres dispositifs les taux de formaldéhyde et d'acroléine étaient inférieurs à ceux des CC et des seuils de l'OSHA pour une exposition de 8 heures (37).

Quatre études ont inclus dans leur analyse le dosage du formaldéhyde-hémiacétal, ce qui augmente de façon importante les quantités de formaldéhyde mises en évidence (32, 49, 51, 57). Le rôle sur la santé des hémi-acétals de formaldéhyde étant inconnu, de nouvelles études s'avèrent indispensables.

Parmi les 13 études qui ont été pratiquées chez des humains, six n'ont pas recherché le formaldéhyde (59, 61, 63, 64, 67, 70). Un travail dosant le formaldéhyde dans l'air ambiant d'une pièce de 137 m² la veille et le lendemain des séances de vapotage, après 6 séances de vapotage sur 12 heures ne trouvent pas de différences entre les différentes mesures. Les auteurs concluent que les émissions de formaldéhyde proviennent certainement des composants du bâtiment et de l'alimentation en air intérieur (62). Une étude n'a pas montré d'augmentation significative de la concentration de formaldéhyde dans l'air ambiant en situation de vapotage de façon constante (69). Une étude a retrouvé des concentrations de formaldéhyde inférieures aux recommandations de l'OMS (60) et trois études ont pu mesurer la présence de formaldéhyde sans utiliser de comparateur (58, 65, 68). Enfin, une étude a retrouvé par modélisation théorique des taux dépassant les recommandations de l'OEHHA dans l'air ambiant des lieux de vapotage, maison et bars sous certaines conditions d'expérimentation (66) (*tableau 1*).

Une seule étude a dosé le formate dans les urines des vapoteurs (comme estimation de l'exposition au formaldéhyde) sans pouvoir conclure (68).

7. Acroléine :

Sur les 39 études utilisant une machine à fumer comme méthode d'extraction de la vapeur, sept n'ont pas recherché l'acroléine (21, 23, 32, 45, 47, 51, 57). Sur les 32 autres, seules 5 études n'en ont pas retrouvé (20, 26, 35, 39, 48). Dix-huit ont mis en évidence des concentrations d'acroléine sans faire de comparaison avec la CC (19, 25, 30, 31, 34, 36, 37,

38, 40, 41, 43, 46, 50, 52, 53, 54, 55, 56). Neuf études ont retrouvé des taux inférieurs ou très inférieurs à ceux générés par la CC (22, 24, 27, 29, 29, 33, 42, 44, 49). Aucune étude n'a retrouvé des concentrations supérieures d'acroléine avec la EC en comparaison avec la CC

Dans les 13 études chez l'humain, cinq ont recherché de l'acroléine dans l'air ambiant des lieux de vapotage (58, 60, 65, 66, 69). Parmi celles-ci, une seule a retrouvé de l'acroléine dans l'air ambiant, uniquement sous certaines conditions expérimentales (bar) (66). Sept ont dosé le 3 HPMA (principal métabolite de l'acroléine) dans les urines des vapoteurs (59, 61, 63, 64, 67, 68, 70). Toutes ont retrouvé du 3 HPMA chez les vapoteurs, confirmant ainsi leur exposition à l'acroléine de la vapeur inhalée. Trois études ont comparé les concentrations de 3 HPMA à celles obtenues avec une CC, inférieures dans les trois cas (64, 67, 70). Dans une de ces trois études, le taux d'acroléine des vapoteurs étaient inférieur de près de 50% à celui des vapo-fumeurs, mais significativement supérieur à celui des sujets contrôles non-fumeurs, non-vapoteurs (70).

8. Rôle de la durée d'exposition

Les travaux rapportés dans cette revue n'ont pas étudié l'impact sur la santé du formaldéhyde et/ou de l'acroléine issus des EC selon la durée d'exposition. Des normes d'exposition à long terme ont été définies (voir introduction), mais sans donner d'informations scientifiques permettant d'estimer l'impact de la durée de l'exposition au formaldéhyde ou à l'acroléine sur la santé. Or, nous le savons le risque de décès par cancer pulmonaire induit par la consommation de la CC, est davantage corrélé à la durée d'exposition qu'à l'intensité de l'exposition aux substances cancérogènes inhalées quotidiennement, mesurées en général par le nombre de cigarettes par jour (87). Nous pouvons donc supposer qu'un fumeur passant à la EC pendant plusieurs années, même s'il réduit l'intensité de son exposition au formaldéhyde et à l'acroléine, il pourrait conserver un risque significatif pour sa santé entre autre de développer un cancer, en particulier du poumon. Bien que méthodologiquement compliquées, cette hypothèse devrait être prise en compte sur les cohortes existantes ou à venir (88).

Discussion générale

En raison de ces nombreux problèmes méthodologiques, de l'absence de suivi à long terme, il nous semble qu'aucune conclusion définitive ne peut être tirée sur la sécurité des EC au long

cours du fait de la présence de formaldéhyde et d'acroléine ici étudiés, mais aussi, du fait d'une éventuelle toxicité de la nicotine inhalée au long cours (89, 90, 91).

Très probablement bien moins toxique que la cigarette classique, il apparaît cependant difficile de considérer que l'usage de la EC soit inoffensif (14). Notre revue de la littérature est limitée au formaldéhyde et à l'acroléine. Bien d'autres toxiques de la CC auraient pu être pris en compte, comme certains cancérogènes que sont les goudrons et les nitrosamines. Toutes les études analysées sauf une, montrent que les émissions d'EC contiennent (au moins dans certaines conditions) du formaldéhyde et, pour une majorité d'entre elles, de l'acroléine. Les concentrations retrouvées sont dans la plupart des cas inférieures à ceux de CC en début d'utilisation des EC. En revanche, sous certaines modalités d'utilisation, les taux de formaldéhyde obtenus avec la EC peuvent être identiques voire supérieurs à ceux de la CC. Les taux d'acroléine sont inférieurs à ceux de la CC dans les 9 études ayant comparé EC et CC. Nous avons retrouvé quatre études, réalisées avec une machine à fumer, ayant comparé leurs résultats à des seuils de dangerosité établis par des organismes officiels (30, 35, 47, 52). Dans la première, les taux de formaldéhyde dépassaient les seuils de l'OMS à court terme (provoquant une irritation oculaire en population générale) (30). Dans la seconde étude, les taux de formaldéhyde étaient 10 fois supérieurs à la valeur de risque définie par l'« Environmental Protection Agency » (EPA) en 1998 (35). Dans la troisième, se basant sur une utilisation des EC avec 300 bouffées par jour, 17 des 24 E-liquides testés dépassaient la limite supérieure de dangerosité en formaldéhyde définie par l'ACGIH (47). Enfin dans la quatrième, dès 215°C, les taux de formaldéhyde dépassaient les limites pour la santé de l'EPA et de l'OEHHA (52).

Une comparaison à la fumée de tabac du potentiel carcinogène de plusieurs substances vaporisées par des cigarettes électroniques de première et seconde génération a été publiée en 2017 (92). L'acroléine n'a pas été prise en compte dans ce travail, qui ne considérait que les produits carcinogènes classés dans les groupes 1 à 2B du CIRC. Les auteurs ont estimé que 95% de la potentialité carcinogène de la EC proviendrait du formaldéhyde et de l'acétaldéhyde. Une autre revue de la littérature (93) sur l'impact de la cigarette électronique sur la santé, portant sur 64 études, a conclu, d'une part, que les résultats d'études expérimentales chez l'animal démontrent que l'exposition aux EC a un impact sur la cytotoxicité, le stress oxydatif, l'inflammation, l'hyper réactivité et le remodelage des voies aériennes, la production de mucine, l'apoptose et les modifications emphysémateuses. D'autre part, l'évaluation de l'impact à court terme des cigarettes électroniques sur la santé humaine (principalement étudié dans un cadre expérimental) montre que le vapotage peut entraîner des

réponses aiguës de la fonction pulmonaire et induire un stress oxydatif. Le modèle d'évaluation des risques pour la santé de l'EPA des États-Unis a été utilisé pour déterminer et décrire l'éventuelle toxicité de la EC. La recherche s'est portée sur les substances toxiques rapportées dans la littérature sur la fumée de CC qui sont le plus fortement associées à des effets néfastes sur la santé. Pour évaluer les risques pour la santé, les relations dose-réponse et les conditions d'utilisation standards ont été utilisées afin d'estimer les expositions dangereuses moyennes et pour calculer les risques globaux pour la santé des EC et des CC, comparés aux niveaux indicatifs internationaux pour chaque risque. Le nombre et les quantités de substances néfastes pour la santé mis en évidence sont moindres avec la EC qu'avec la CC, suggérant que, dans les conditions d'utilisation fixées, les EC sont moins nocives que les cigarettes conventionnelles. Cependant, d'après les auteurs, les EC étant des produits nouveaux, le manque de données sur leur utilisation à long terme, invite à considérer cette conclusion avec prudence (94).

Une évaluation des risques liés aux substances toxiques inscrites sur la liste des priorités TobReg de l'OMS dans la fumée de cigarette générée à partir de produits fumés par des fumeurs coréens a été publiée très récemment (95). Prenant en compte 38 toxiques de la fumée de tabac, cette étude classe le formaldéhyde au 5^e rang des 15 produits cancérigènes pour l'ensemble des fumeurs (hommes et femmes et quel que soit l'âge) derrière successivement le 1,3-butadiène, l'acétaldéhyde, la quinoline, l'acrylonitrile, mais devant le NNK, le benzène, le 4-aminobiphenyl, le NNN, le cadmium, le 1-naphthylamine, l'isoprène, le 2-naphthylamine, le benzo[a]pyrène et le plomb. Pour la comparaison des risques non cancérigènes de chaque substance toxique, l'acroléine est le produit ayant le hazard ratio le plus élevé des 26 substances toxiques retenues. Les auteurs proposent un classement des substances toxiques dans la fumée de cigarette traditionnelle sur la base d'indices de risque complets. Seize sont classées comme ayant un haut risque pour la santé dont le formaldéhyde et l'acroléine.

Enfin, la National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, dans son rapport de 600 pages sur la EC publié en février 2018 concluait que beaucoup de questions sur la sécurité à long terme des EC restent sans réponse (96,97).

Conclusion

Si dans la majorité des études, les quantités de formaldéhyde et d'acroléine sont inférieures à celles des cigarettes industrielles, certaines de celles-ci retrouvent des quantités quotidiennes

cumulées supérieures aux niveaux d'exposition de référence de cancérogénicité du formaldéhyde et de dangerosité de l'acroléine. Il semble pouvoir se dégager de cette revue de la littérature, les points suivants : 1/ Il est retrouvé dans la majorité des études du formaldéhyde cancérogène (groupe 1 du CIRC) et/ou de l'acroléine (groupe 3 du CIRC, substance toxique pour l'homme). 2/ Les carbonyles (en particulier formaldéhyde et acroléine) sont générés lors de la production de la vapeur. 3/ La production des carbonyles est dépendante du E-liquide utilisé ; en particulier l'acroléine semble produite par le chauffage du seul VG. 4/ L'augmentation du voltage (ou de la puissance en watt) augmente la production aussi bien du formaldéhyde que de l'acroléine. Au-delà de 4.0V les quantités de formaldéhyde augmentent de façon exponentielle bien qu'une sensation de bouffée sèche semble rendre cette utilisation peu fréquente. 5/ Le nombre, le volume des bouffées et la durée des bouffées peuvent modifier la production d'acroléine et de formaldéhyde, cette dernière pouvant atteindre des niveaux comparables à celles des cigarettes industrielles de référence. Dans ces conditions d'utilisation, la mauvaise humidification de la résistance pourrait être la cause de cette production de carbonyles. 6/ Certains additifs aromatisants semblent avoir un potentiel toxique plus important que d'autres ; la teneur en ces additifs semble augmenter la production en formaldéhyde et en acroléine.

Dans l'état actuel des connaissances, nous devons continuer à soutenir et aider les fumeurs à cesser toute consommation de tabac, et, pour ceux qui sont dans une démarche de réduction des risques, à réduire autant que possible la durée de leur exposition à la EC.

Fig 1 : Diagramme de Flux (Flowchart) PRISMA 2009. Selon Kinesither (2015)

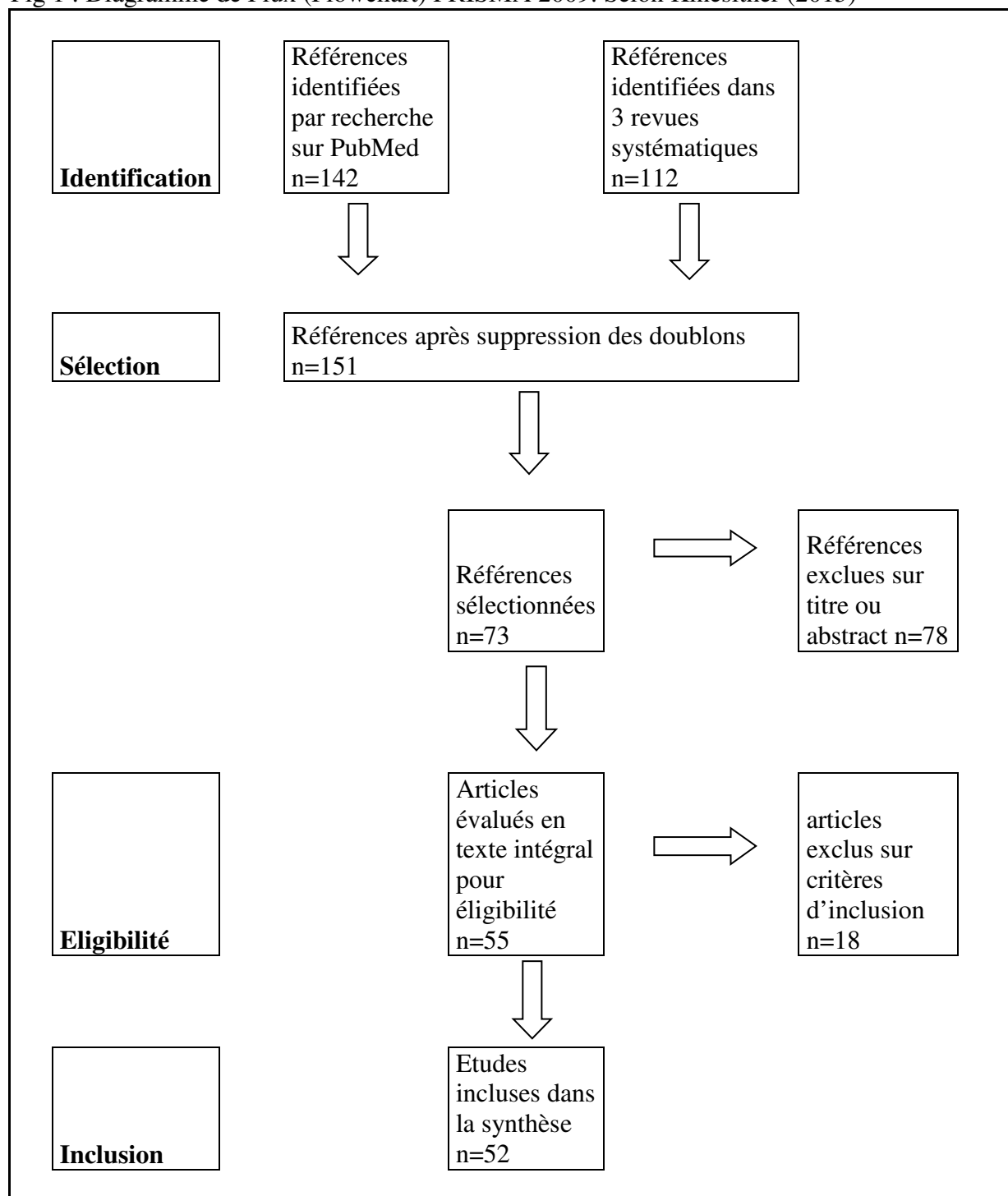


Tableau 1 : dosage des carbonyles dans vapeur des EC

N	Machines							
	<i>Ref (Author I, year)</i>	<i>Aspects méthodologiques : matériel et réglages extraction vapeur EC et E-liquide</i>	<i>Aspects méthodologiques : machine à fumer, Puffing regime</i>	<i>Aspects méthodologiques : méthodes de dosage</i>	<i>Comparateur</i>	<i>Principaux résultats formaldéhyde</i>	<i>Principaux résultats acroléine</i>	<i>Conclusions des auteurs</i>
1	Uchiyama Japon 2010 ¹⁹	Pas d'indication	bouffées : durée 2 secondes, d'un volume 35 ml intervalle inter- bouffées 60	DNPH ou HQ- DNPH. Dosages en HPLC. Résultats exprimés en µg/m ³	3 Cigarettes conventionnelle s avec un rendement de: 0,5, 1,0 et 0,7 mg de nicotine (respectivement) selon le test ISO 3308. Absence de comparaisons directes EC / CC	8,1 (DNPH) et 8,3 (HQ- DNPH).	6,4 (DNPH) et 9,3 (HQ- DNPH)	Dans cette étude, un système à double cartouche a été développé. La première contient de l'hydroquinone (HQ) pour l'inhibition de la polymérisation de l'acroléine, tandis que la seconde contient de la 2,4- dinitrophénylhydrazine (DNPH) pour la dérivation des carbonyles. La concentration en acroléine mesurée par la méthode DNPH était environ un trentième de celle mesurée par la méthode HQ-DNPH; par conséquent, l'utilisation de la méthode traditionnelle DNPH pour l'analyse de l'acroléine peut entraîner des résultats erronés.

2	Lauterbach Nouvelle Zélande 2012 ²⁰	EC Ruyan classic V8 avec E-liquide PG 82% de PG nicotine e 16 mg/ml.	bouffées : durée 2 secondes, d'un volume 35 ml intervalle inter- bouffées 60	Pas d'information sur la méthode de dosage utilisée. Les résultats sont exprimés en µg pour 20 ou 50 bouffées avec la EC.	Cigarettes VLTC (cigarette produisant très peu de goudrons 1,2 mg) et cigarette Marlboro KS (Counts 2005)	0,37 µg avec la EC vs 1,19 (VLTC) et 119 (Marlboro)	Inférieur aux limites de quantification avec la EC vs 3,84 µg (VLTC) et 33,0 (µg (Marlboro)	L'aérosol Ruyan® dans les conditions ISO pour les cigarettes est exempt de la plupart des substances toxiques présentes dans la fumée de cigarette; et ceux qui sont mesurables le sont en très faible quantité. Les EC sont soumises à de fréquentes modifications et doivent être testés en utilisant des paramètres de fumage automatique qui reproduisent le comportement humain au lieu de ceux de la norme ISO.
3	McAuley USA 2012 ²¹	12 cartomiseurs d'une capacité de 1,8 ml avec 4 EC (trois échantillons par EC). E-liquides arôme tabac nicotine 24 ou 26 mg/ml .	machine à fumer (Lauterbach 2012). 50 bouffées de 50 ml, durée 4 secondes, une bouffée toutes les 20 secondes. 2 phases de test avec chaque E-liquide et avec cigarette traditionnelle. Les concentrations de produits mesurés ont été ensuite estimées dans l'air ambiant par un toxicologue pour une pièce standard de 40 m3.	DNPH. Dosage par méthode HPLC. Résultats en ng/L de vapeur ou de fumée.	Cigarette Malrboro rouge: les bouffées étaient d'une durée de 2 secondes et d'un volume de 35 ml. Prélèvements également effectués sans EC ni cigarette traditionnelle.	De 345,0 à 1112,0 ng/L pour les dosages avec E- cigarettes vs 11357,3 et 31865,2 ng/L pour les dosages avec Marlboro rouge. Les quantités de carbonyles avec E-liquides étaient quasi	NA	Pour tous les sous-produits mesurés, les EC produisent de très faibles expositions par rapport aux cigarettes de tabac. L'étude n'indique aucun risque apparent pour la santé humaine lié aux émissions de EC sur la base des composés analysés.

						identiques à celles retrouvées sans EC ni cigarette traditionnelle: 327,4 et 1648,8 ng/L,		
4	Schripp Allemagne 2013 ²²	EC rechargeable trois E-liquides: liquide 1 arôme pomme, 0 mg/ml de nicotine. Liquide 2: arôme pomme 18 mg/ml. Liquide 3: arôme tabac, 18 mg/ml de nicotine.	chambre d'essai d'émission de 8 m ³ . Pour les 3 E-liquides, six bouffées d'une durée de 3 s avec un intervalle de 60 s entre chaque bouffée.	DNPH. Analyse réalisée en HPLC. Résultats exprimés en µg/m ³ d'air	CC utilisée selon le test ISO 3308 (mais la cigarette a été fumée en 6 bouffées seulement)	Selon le E-liquide de 8 à 16 µg/m ³ (max pour le E-liquide n°3) vs 86 avec la CC.	NA	Une surveillance continue n'a révélé qu'une légère augmentation de la concentration de formaldéhyde dans la chambre d'essai d'émission de 8 m ³ avant et pendant la consommation des trois liquides. Cela pourrait être causé par la personne dans la chambre elle-même, car on sait que les gens expirent peu de formaldéhyde (Riess et al., 2010) et l'augmentation a déjà été observée pendant la phase de conditionnement.
5	Uchiyama Japon 2013 ²³	13 EC (plusieurs EC de chaque marque testées)	machine à fumer. volume d'une bouffée 55ml, durée 2 secondes, intervalle inter-bouffées 30 secondes, session de 10 bouffées.	DNPH, HQ-DNPH dosage en HPLC, Résultats exprimés en mg/m ³ .	Cigarettes conventionnelles, sans références données. Résultats exprimés en	Concentration maxima de formaldéhyde = 260 mg/m ³ . Pour une session de 10 bouffées, la	Concentration maxima d'acroléine = 73 mg/m ³ . Pour une session de 10 bouffées, la concentration	Certaines EC testées génèrent des carbonyles dans la vapeur produite. Une cause possible est l'oxydation du E-liquide, comme le glycérol, quand ceux-ci touchent le fil de l'atomiseur.

					µg/10 bouffées de CC.	concentration maxima de formaldéhyde était de 140 µg/cigarette.	maxima d'acroléine est de 33 µg/cigarette.	
6	Goniewicz USA 2014 ²⁴	12 EC, 10 avec cartouches et deux avec cartomiseur. E-liquides entre 4 et 18 mg/ml de nicotine.	Bouffées 70 ml, durée 1,8 secondes, intervalle inter-bouffées 10 secondes, session de 15 bouffées. 10 sessions par séries de 5 mn chaque. trois fois tests par EC sur trois jours consécutifs.	Capture des carbonyls sur absorbant solide, dosages en HPLC et exprimés en µg/15 bouffées	Comparaison avec une cigarette traditionnelle (µg dans la fumée) (Counts 2005)	EC = 0,20-5,61 vs cigarette = 1,6-52 soit un ratio (cigarette traditionnelle - EC) de 9	EC = 0,07-4,19 vs cigarette = 2,4-62 soit un ratio (cigarette traditionnelle - EC) de 15	Les résultats concordent avec l'idée selon laquelle la substitution des cigarettes conventionnelles par des EC pourrait réduire considérablement l'exposition à certaines substances toxiques spécifiques au tabac. Les EC en tant que stratégie de réduction des risques chez les fumeurs peu disposés à cesser de fumer justifient une étude plus approfondie
7	Hutzler Allemagne 2014 ²⁵	28 E-liquides. 23 des 28 E-liquides avec nicotine (entre 0,1 et 324 µg/ml), mélange de PG et VG (sans précision des %). éthylène glycol dans 13 produits.	machine à fumer. bouffée 55ml, durée 3 secondes, deux bouffées par minute. Une fraction initiale de 50 bouffées suivie de fractions de 10 bouffées chacune.	Méthode de chromatographie gazeuse avec détecteur GC-FID. DNPH. Résultats exprimés sous forme de schémas, seuls les résultats maximaux de	Dosage de formaldéhyde estimé à 52 µg par cigarette ou pour 8-10 bouffées (Counts 2005)	Sur graphique, résultats pour la totalité d'une cartouche de E-liquide = 170-230 µg. Quantités publiées = Libération maximale de 30 à 50 µg de	Sur graphique, résultats pour la totalité d'une cartouche de E-liquide = 100-175 µg.	La libération d'aldéhydes ne se produit pas de manière continue, mais est fortement renforcée dans la seconde moitié de la procédure de fume. La présence d'aldéhydes semble être associée à des niveaux de liquide plus faibles dans les cartouches mais est apparente avant que les

				formaldéhyde sont exprimés dans le texte en µg pour l'émission totale.		formaldéhyde, similaire à celui des CC au cours du dernier tiers de la procédure de fumage.		niveaux de liquide ne s'épuisent. Dans les fractions de 10 bouffées, on peut atteindre des quantités élevées d'aldéhydes comparables ou même supérieures à celles des CC
8	Kosmider USA 2014 ²⁶	EC de type EGO avec 10 E-liquides (4PG seul, 3 PG/VG avec des % différents, 2 VG seul, un sans données). 18 mg/ml de nicotine sauf le E-liquide n°6 24 mg/ml de nicotine. Trois voltages étudiés: 3,2V, 4,0V puis 4,8V (résistance 2.4Ω)	machine à fumer Les bouffées durée 1,8 seconde, volume d70 ml l'intervalle de 17 secondes. 2 séries de 15 bouffées chacune espacées de 5 minutes ont été réalisées.	DNPH. Les résultats sont exprimés en µg pour 15 bouffées. (moyenne et écart type)	Trois produits contrôle: un de glycérine, un de propylène glycol et un d'un mélange des deux produits VG/PG 50%-50%, tous avec 18 mg/ml de nicotine.	A 3,2V, les quantités moyennes de formaldéhyde les plus importantes sont retrouvées avec les E-liquides de PG seul: 0,53 ± 0,18 µg, A 4,8 V, c'est avec les E-liquides VG/PG que les quantités maxima sont retrouvées: 27,0 ± 7,9 µg.	L'acroléine n'a été retrouvé dans aucun échantillons ni avec les produits contrôles.	Les vapeurs provenant de la EC contiennent des composés carbonylés toxiques et carcinogènes. La tension de sortie du solvant et de la batterie affecte de manière significative les niveaux de composés carbonylés dans les vapeurs EC. Les concentrations de formaldéhyde dans les vapeurs des appareils à haute tension étaient dans la gamme des niveaux signalés dans la fumée de tabac.

9	Tayyarah USA 2014 ²⁷	2 EC jetables et 3 EC rechargeables. 16 et 24mg de. E-liquides rechargeables VG (75 à 82%) et d'eau (9 à 18%). E-liquides jetables mélange PG/VG (respectivement 67/24% et 66/21%)	Machine à fumer les CC 99 bouffées par EC, pas d'indication de voltage ni de température retrouvées.	DNPH analyse par UPLC-UV selon la méthode CORESTA 75 (Coresta, 2013).	3 cigarettes conventionnelles: Marlboro Gold box, L&B original et L&B Menthol. Comparaison également avec de l'air ambiant soufflé dans la machine à fumer (99 bouffées) puis analysé de la même manière.(résultats en mg/cig ou pour 99 bouffées)(moyenne et écart-type)	Taux inférieur à la limite de quantification (LOQ) pour les 5 EC vs $7,12 \pm 0,1$ mg/cig et vs < LOQ pour air ambiant.	$0,19 \pm 0,06$ avec EC rechargeable Blu Menthol et $015 \pm 0,02$ avec la jetable Skycig CT B vs $16,4 \pm 0,2$ pour la cigarette Marlboro, $15,9 \pm 3,3$ pour la L&B original et $17,5 \pm 0,5$ pour la L&B Menthol et < limite de détection (LOD) pour l'air ambiant.	L'analyse de la fumée des cigarettes conventionnelles a montré que celle-ci présentait environ 1500 fois plus de composants nocifs et potentiellement nocifs (HPHC) que l'aérosol des EC ou l'air ambiant. Les quantités de HPHC produit par les EC étaient similaires à celles de l'air ambiant.
10	Blair USA 2015 ²⁸	1) EC avec E-liquide PG 18 mg de nicotine, voltage étudié = 3,6 V. 2) EC avec E-liquide VG 16 mg de nicotine, voltage 3,7 V.	Machine produisant des bouffées durée 2 secondes volume total de 37 ml fréquence de 4 bouffées par minute.	Un spectromètre de masse et de réaction de transfert de protons (PTRMS) a été utilisé pour analyser en temps réel les émissions des Composés	2 cigarettes de référence (1R5F et 3R4F)	NA	1) $0,290 \pm 0,018$ /5 bouffées et $2,60 \pm 0,16$ / cigarette (9 bouffées) soit 10 fois moins que les cigarettes de référence. 2) 32,0 (9,9 pour 3 essais) de 20 à	Les résultats indiquent que les EC ne sont pas exemptes d'émissions d'acroléine [...] et produisent des concentrations en nombre de particules comparables à celles des cigarettes à combustion, plus spécifiquement à la cigarette de référence 1R5F. Les quantités d'acroléine

				Organiques Volatils (COV) des cigarettes en temps réel. Les particules ont été détectées avec un compteur de particules de condensation (CPC). dosage de l'acroléine 1) en µg/5 bouffées et en µg/cigarette et 2) en µg/9 bouffées.)(moyenne et écart-type)			50% de moins que les deux cigarettes de référence.	produites par les EC testées sont, elles, inférieures à celles produites par les CC.
11	Farsalinos Grèce 2015 ²⁹	2 EC étudiées: A1, EC ne pouvant pas produire de dry puff. A2, EC pouvant produire un dry puff. E-liquide 20 mg/ml de nicotine, PG/VG (45%/45%)	60 bouffées de 4 secondes à 4 puissances différentes en watt (6,5W, 7,5W, 9 et 10W). 4 bouffées de 4 secondes chacune avec un intervalle entre chaque bouffée de 30 secondes aux 4 puissances en watt prévues	DNPH et acétonitrile. Mesures en HPLC, Taux exprimés en µg/10 bouffées (écart-type)	7 vapoteurs ont réalisé au laboratoire, Comparaisons des taux de carbonyles retrouvés à ceux générés par une cigarette selon Santé Canada (durée 2 secondes, intervalle de 30 secondes) (Counts 2005)	A1: taux de 6,5 (1,7) à 6,5W à 11,3 (2,6) à 10W. A2: de 3,7 (1,6) à 6,5W à 344,6 (56,0) à 10W. CC : 74,0 (23,7) $p < 0,001$ (10W)	A1: ND à 6,5W et 7,5W à 1,0 (0,6) à 10W. A2: 0,2 (0,1) à 6,5W à 210,4 (46,8) à 10W. Cigarette tabac: 120,4 (14,7) $p < 0,001$ (10W)	Dans des conditions normales de vapotage, les niveaux d'émissions d'aldéhydes sont minimales et de loin inférieurs à ceux de la fumée de tabac, même à fortes puissances. Dans des conditions de bouffées sèches, les émissions d'aldéhydes atteignent des niveaux très élevés, mais les vapoteurs ne devraient pas être exposés à de tels niveaux lors d'une utilisation normale de la EC, même lorsqu'ils utilisent des

								dispositifs de nouvelle génération à haute puissance du fait de l'effet déplaisant évoqués par les 7 vapoteurs dans ces conditions (9 et 10W avec la EC A2 mais pas avec A1).
12	Geiss Italie 2015 ³⁰	2 modèles populaires de EC: type A avec atomiseur, type B avec cartomiseur. 2 E-liquides à arôme tabac. Le premier mélange de PG et VG (50%-50%), le second VG seul (80% et 20% d'eau). Avec pour chacun, trois compositions: pas de nicotine, 9 mg/ml et 18 mg/ml de nicotine.	Etude de l'impact du vapotage dans une pièce de 30 m ³ . Les bouffées avaient un volume de 35ml, une durée de 4,0 secondes. Une bouffée toutes les 30 secondes. nombre de bouffées étudiées =13. 6 échantillons prélevés pour chaque EC et E-liquide.	L'extraction de l'air a été réalisé par filtre 0,45 µm PVDF disc filter puis collecté dans des sacs d'échantillonnage de gaz et analysé par chromatographie gazeuse, Les résultats de formaldéhyde et d'acroléine sont exprimés en µg/m ³ d'air pour le E-liquide de 9mg/ml de nicotine	OMS : seuil à court terme de formaldéhyde provoquant une irritation oculaire.	Présents avec les 2 EC et les 2 E-liquides. De 196 à 235 µg/m ³ d'air (de 19.6 à 23.5 ng/bouffées). A noter que les taux les plus importants ont été obtenus avec le E-liquide VG/eau.	Présents avec les 2 EC et les 2 E-liquide, les quantités sont bien plus importantes avec le E-liquide VG/eau (135 µg/m ³ avec la EC type B) qu'avec le E-liquide PG/VG (5 µg/m ³ avec la EC de type A) (de 0.5 à 13.54 ng/bouffée)	La présente étude démontre que la quantité supplémentaire de carbonyle apportée dans l'atmosphère par les EC peut être considérée comme négligeable. Il convient toutefois de tenir compte du fait que l'inhalation directe de vapeurs contient deux fois plus de concentration que celle mesurée dans les sacs d'échantillonnage; la concentration de formaldéhyde serait approximativement de 400 µg/m ³ . Cette concentration dépasse la valeur de référence définie par l'OMS pour l'exposition moyenne à court terme en tant que

								prévention de l'irritation sensorielle chez la population générale. Dans la conclusion de l'article les auteurs précisent : « cette étude montre que les vapoteurs inhalent des concentrations relativement élevées de propylène glycol, glycérol, de particules d'aérosol et de certains carbonyles. Cette exposition pourrait nécessiter une évaluation toxicologique plus poussée. »
13	Herrington USA 2015 ³¹	4 EC de première génération 4 E-liquides composés de PG et VG (proportions non précisées) et de 12 mg de nicotine pour deux d'entre eux et 18mg pour les deux autres	Seringue adaptée spécialement sur les EC pour cette étude, Méthode d'extraction manuelle de bouffées d'une durée de 4 secondes, d'un volume de 40ml, 10 bouffées par échantillon, intervalle de 10 secondes	Dispositif de prélèvement d'extraction thermique. analyse méthode GC-MS. Acroléine exprimé en ppm et en µg/ml pour une bouffée de 40ml. Extrapolation aux 400-500 bouffées d'une EC.	émissions d'acroléine d'une cigarette traditionnelle de référence (Stein 1983)	Aucun résultat chiffré de formaldéhyde n'est publié.	1,5 à 6,7 ppm soit 0,003-0,015 µg/ml. Chaque EC peut produire entre 20 et 230 µg d'acroléine.	L'approche étudiée fournit des niveaux détectables de plus de cent quinze COV et COVS à partir d'une seule bouffée de 40 ml. Certains de ces composés sont connus pour être nuisibles à la santé humaine, Ils ont été détectés dans l'aérosol bien qu'ils n'étaient pas présents dans la solution de EC.

14	Jensen USA 2015 ³²	EC avec réservoir et variateur de voltage. Pas de précision sur le E-liquide testé. deux voltages: 3,3V et 5,0V	Pas de précision sur la méthode d'extraction de la vapeur. Bouffées d'une durée de 3-4 secondes, d'un volume de 50ml. Pour chaque bouffée, 5 à 11 mg de E-liquide consommé.	Pas de précision de la méthode utilisée. . Les résultats exprimés en µg pour 10 bouffées et extrapolés pour le voltage de 5,0V à une utilisation de 3 ml de liquide par jour. (moyenne et écart-type)	Cigarettes conventionnelles (Miyake and Shibamoto 1995, Counts 2005) et seuil de dangerosité (http://oehha.ca.gov/risk/pdf/TCDBcas061809.pdf)	A 3,3 V, 0,1 µg pour 10 bouffées. A 5,0 V, pour 10 bouffées 380 ± 90 µg/10 bouffées. Pour 3 ml de E-liquide consommé par jour, la quantité totale de formaldéhyde et d'hémi-acétal de formaldéhyde serait de 14,4 ± 3,3 mg/jour.	NA	D'après les auteurs, la production de formaldéhyde et d'hémi-acétal de formaldéhyde apr le vapotage à long terme à voltage élevé (5.0V) serait associé à un risque de cancer additionnel à vie 5 fois plus élevé qu'avec une CC (comparé au risque basé sur le calcul de Miyake et Shibamoto), voire 15 fois plus élevé (par rapport au risque associé au tabagisme à long terme basé sur le calcul de Counts et al, 2005).
15	Laugensen Nouvelle Zélande 2015 ³³	9 marques de EC. De première (1) et seconde (8) génération. Les E-liquides 16 et 18 mg/ml de nicotine sauf une dosée à 14,5 mg/ml. Seuls des arômes tabac ont été testés. Pas d'indication sur la présence de PG/VG.	Dix séries de 15 bouffées Volume d'une bouffée = 70 ml, durée de 3 secondes. L'intervalle entre deux bouffées 10 secondes	DNPH acidifiée dans de l'acétonitrile. Dosage en HPLC. Résultats exprimés en mcg/L de vapeur ou de fumée	comparaison avec une cigarette traditionnelle: Marlboro KSF	de 0,48 à 2,50 mcg/l de vapeur. Moyenne 1,07 vs 116 mcg/L de fumée de la Marlboro.	de 0,13 à 3,58 mcg/L de vapeur. Moyenne 1,06 vs 231 mcg/L de fumée avec la Marlboro.	Les CE disponibles en Nouvelle-Zélande en 2013 ont exposé les utilisateurs à des niveaux de nicotine plus élevés que ceux des marques plus anciennes, mais inférieurs en toxines (carbonyles) à ceux des cigarettes et des anciennes EC, suggérant une meilleure sécurité que le tabac.

16	El-Hallani Liban 2016 ³⁴	27 EC: jetables, pré-remplies et à réservoir. arômes tabac et menthol et un troisième arôme le plus populaires sur les sites de chaque marque. puissance (en W), quantités de PG/VG, d'eau, de nicotine décrits pour chaque EC. Seule une EC (Blu classic tobacco) est 100% VG. Toutes les autres contiennent PG et VG dans des proportions de 50/50 à 80/20%.	Une machine à fumer (Shihadeh 2006) bouffées durée de 4 secondes avec un intervalle de 10 secondes entre chaque bouffée. sessions de 15 bouffées.	DNPH. Analyse en HPLC. Résultats exprimés en µg/session. (moyenne et écart-type)	Aucun	De 0,87 ± 0,62 (EC pré-remplie Green smoke-Menthol Ice) à 7,57 ± 3,59 (Pré-remplie South Beach Smoke-Classic Tobacco)	De non quantifiable à 2,09 ± 0,02 (Réservoir South Beach Smoke classic Tobacco) .	Les utilisateurs de l'EC sont exposés à des niveaux toxicologiquement significatifs de composés carbonylés, en particulier du formaldéhyde. L'analyse de régression a montré l'importance de la conception et des caractéristiques des e-liquides en tant que déterminants des émissions de nicotine et de carbonyles.
17	Flora USA 2016 ³⁵	4 EC MarkTen Pas d'informations retrouvées sur les E-liquides testés.	Machine à fumer bouffées de 4 secondes, volume de 55ml, 30 secondes d'intervalle sessions de 20 bouffées jusqu'à arrêt de la batterie.	DNPH et acétonitrile. Analyse par méthode ULPC-UV (ultraviolet/visible absorbance détection). Résultats donnés en µg/bouffée.	Autres publications et valeurs de risques d'exposition internationales.	Résultats moyens de 0,090 à 0,33 µg/bouffées. Estimation de l'exposition au formaldéhyde par une EC MarkTen = 26 µg/jour.	Résultats moyens = non détecté. (Limite de quantification 0,36 µg/bouffées)	En supposant qu'une cartouche MarkTen® fournisse 80 bouffées et que chaque bouffée contient 0,33 µg de formaldéhyde, l'exposition quotidienne estimée au formaldéhyde est d'environ 26 µg / jour, ce qui est inférieur au NSRL de 40 µg / jour. Cette valeur d'exposition estimée correspond toutefois à plus

								de 10 fois l'exposition quotidienne équivalente dérivée de l'exposition au formaldéhyde à la valeur de risque définie par IRIS (2,3 µg / jour; 0,08 µg / m ³ multiplié par 28,8 m ³ / jour).Environmental Protection Agency EPA 1998)
18	Geiss Italie 2016 ³⁶	EC de 3e génération (type MOD) avec voltage modifiable de 2 à 8V (5-30W) (Kayfun 3,1) E-liquide acheté sur internet, PG/VG (40%/50%), eau 10% arôme tabac, Nicotine 0,9%	Machine à fumer Evaluation à différentes puissances (5, 10, 15, 20 et 25W)(résistance 1.6Ω), 6 dosages ont été réalisées pour chaque puissance (10 bouffées à chaque dosage). Durée d'une bouffée 3 secondes, volume = 50 ml. Une bouffée toutes les 20 secondes.	DNPH, dosage en HPLC, Résultats exprimés en ng/bouffée. (moyenne et écart-type)	dosages des carbonyles avec liquide à base de PG pur et liquide avec VG 80%-eau 20%	24,2 ± 2,7 (à 5W soit 3,0 V) - 1559 ± 423,3 ng/bouffée (à 20W soit 5,6 V)	2,5 ± 0,8 ng/bouffée (à 20W)	Une forte augmentation du formaldéhyde généré a été observée à partir de 15 W (200-250 ° C). mais celui-ci était présent dès 5W (3.0V, 1.6Ω) L'acroléine n'a été détectée qu'à partir de 20 W. L'évaluation négative de la qualité sensorielle par le vapeur volontaire de la vapeur générée à 20 W a montré qu'il était peu probable qu'une telle puissance soit utilisée couramment.
19	Gillman USA 2016 ³⁷	Comparaison de 5 EC à réservoir dont trois modèles identiques avec résistances différentes (2,8 (0,5), 2,6 (0,3), 2,8	Bouffées d'une durée de 4 secondes, de 55 ml. Intervalle entre chaque bouffée de 30 secondes. 25 bouffées à chaque essai. 6 tests par EC. Des dosages réalisés 1)	DNPH. Dosages de formaldéhyde et d'acroléine exprimés en µg/bouffée selon la puissance en watt pour	Utilisation des recommandations CORESTA pour le dosage des carbonyles dans la fumée des cigarettes	1) les taux les plus élevés par bouffée sont de 0,05 à 51 µg/bouffée (EC n°1 puissance 9,2 W soit 5,0	1) de <0,02 à 5,5 µg/bouffée (EC n°1 puissance 9,2 W soit 5,0 V). 2) de <0,003 à 2,4 mg/j	Les rendements en formaldéhyde et en acroléine ont dépassé le rendement des cigarettes combustibles avec l'une des EC testées et étaient inférieurs à ce même rendement avec trois autres

		(0,1), 2,8 (0,1) et 0,7 (NA) Ω (écart-type)), avec pour chacune 5 voltages différents et donc des puissances en watt différentes allant de 5.3W pour la EC1 à 25.0 W pour la EC5. E-liquide 48% PG, 48% VG, Nicotine 2%	par bouffée et 2) sur une journée d'utilisation de la machine avec 3 g de E-liquide par jour.	chacune des 5 EC.	traditionnelles	V). Les taux les plus faibles ont été obtenus avec la EC5 (0.13(0.08) à 0.34 (0.08) à 25W.2) par jour, les doses sont de 0,04 mg à 22 mg/j pour la EC n°1 également à 9,2 W	également pour la EC n°1 à 9,2 W	des cinq dispositifs étudiés. Il existe donc de grandes différences dans les dispositifs EC disponibles. Les niveaux élevés de formation d'aldéhydes observés dans le dispositif 1 pourraient être dus, en partie, à la formulation ou à la viscosité du liquide d'essai utilisé dans cette étude.
20	Havel USA 2016 ³⁸	EC KangerTech Mini ProTank 3 + batterie KangerTech 3,7 V. E-liquide Nicotine 18 mg/ml, PG/VG 50/50, sans arôme, avec 5 voltages testés: 3,0V, 3,5V, 4,0V, 5,0V, 5,9V	Machine à fumer	Trois bouteilles de dispersion des gaz pour piégeage de la nicotine, du VG et du PG et des aldéhydes, résultats exprimés en $\mu\text{g}/\text{V}$	Utilisation des recommandations CORESTA pour le dosage des carbonyles dans la fumée des cigarettes traditionnelles	0 μg à 3,8V, augmentations des quantités de formaldéhyde à partir de 5,0V	0 μg à 3,8V, augmentations des quantités d'acroléine à partir de 5,0V	Utilité de l'e-cigarette vaping machine pour évaluer les émissions d'aldéhydes toxiques à partir des EC. L'acroléine et le formaldéhyde étaient indétectables à 3,8V mais les taux ont augmenté sensiblement à des tensions égales ou supérieures à 5 V.
21	Jo Corée du Sud 2016 ³⁹	3 EC avec voltage fixé à 4,2V.	Machine à fumer avec contrôle manuel du contacteur d'allumage de la EC. durée des bouffées de 2 secondes, volume de 33,3 ml, l'intervalle entre deux bouffées de 10 secondes, Trois nombres de	DNPH. Dosage en HPLC. Résultats pour les échantillons d'aérosol et vapeur, exprimés en $\mu\text{g}/\text{ml}$ de e-liquide, en ng/bouffées et les	CC (Schripp 2013)	Dans aérosol et vapeur (moyenne pour les 3 quantités de bouffées) = 77,0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ versus 86 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de fumée pour la	Non détecté.	Les taux de formaldéhyde dans la vapeur sont 6,23 fois plus élevés que ceux du E-liquide. Sur la base de la comparaison des concentrations des carbonyles entre différents nombres de bouffées, il est recommandé que la collecte

			bouffées ont été étudiés: 5, 10 et 15 bouffées.	taux d'émissions des carbonyles sont exprimés en ng/bouffées, en ng/mg de e-solution. Ici seules les quantités d'émission des carbonyles en µg/m3 de vapeur sont reportées.		CC de référence.		des échantillons Aérosol / Vapeur fasse 10 bouffées ou plus.
22	Khlystov USA 2016 ⁴⁰	3 marques populaires de EC: double bobine "cartomiseur" voltage utilisé 4,0V avec E-liquide PG/VG (60/40%) et nicotine 12 mg/ml; simple bobine "clearomiseur" voltage 4,2V, E-liquide PG/VG (80/20%) nicotine 18 mg/ml; simple bobine "clearomiseur", voltage 3,9V, E-liquide PG/VG (80/20) Nicotine 12mg/ml.	Machine à fumée couplée bouffées durée de 4 secondes, volume de 40 ml intervalle entre deux bouffées de 30 secondes.	DNPH. Chaque échantillon est tripliqué. Analyse en HPLC. Résultats exprimés en µg/g de E-liquide. (moyenne et écart-type)	aucun	EC 1 sans arôme: ND. EC 1 avec additif aromatisant: de 5570 ± 330 à 7210 ± 410 µg/g de E-liquide, EC 3 sans arôme 159 ± 54 µg/g; avec additif aromatisant 176 ± 18 µg/g.	EC 1 de 172 ± 27 à 347 ± 37. EC 3 avec additif aromatisant de ND à 237 ± 61 µg/g de E-liquide	La production d'aldéhydes s'est avérée dépendre de manière exponentielle de la concentration en composés aromatisants. Ces résultats démontrent la nécessité d'une étude approfondie de la contribution des additifs aromatisants à la formation d'aldéhydes et d'autres composés toxiques dans les vapeurs de EC.

		Phénomène de « dry puff » exclu. Cinq arômes pour chaque EC et un E-liquide sans arôme testé avec les EC 1 & 3. La EC 3 a été testée avec un E-liquide "bubblegum" additionné d'un E-liquide sans arôme avec 3 dilutions différentes: 25, 50 et 75%.						
23	Sleiman USA 2016 ⁴¹	2 EC (seconde et troisième génération) et 3 E-liquides. Un E-liquide est composé d'un mélange PG/VG (50/50). deux autres E-liquides inconnus. tests supplémentaires effectués avec du PG pur et du VG pur. Les dosages de nicotine de 18 et 24 mg/ml. deux voltages: 3,8 V pour	Machine à fumer bouffées durée de 5 secondes, volume de 50 ml intervalle entre deux bouffées de 25 secondes. Chaque cycle contient 50 bouffées en 25 minutes.	DNPH. Dosages en HPLC. Résultats des Taux d'émission, exprimés en masse de composé émis par masse d'e-liquide consommé. (ng/mg de E-liquide).	Dosages du formaldéhyde et d'acroléine effectués dans le E-liquide.	A 3,8 V, les quantités de formaldéhyde sont au maximum de 8950 ng/mg avec la EC EGO et le E-liquide PG/VG (50/50). A 4,8 V, le taux maxima est de 48200 toujours avec le E-liquide 50/50. A comparer aux quantités des E-	A 3,8 V, les quantités d'acroléine sont au maximum de 1700 et de 10060 à 4,8 V toujours avec le E-liquide 50/50. Les dosages avec les E-liquides VG pur et PG pur sont respectivement de 1299 et 130.	L'analyse a trouvé des traces de formaldéhyde, d'acétaldéhyde et d'acétone dans les trois e-liquides, et un seul produit (50/50) contenait une petite quantité d'acroléine. Ces concentrations en carbonyles étaient négligeables par rapport aux concentrations dans la vapeur. Les résultats suggèrent que des carbonyles sont formés lors de la génération de vapeur. L'acroléine est principalement produit par la dégradation de la glycérine.

		les deux EC et 4,8 V pour la EC EGO.				liquides VG pur et PG pur respectivement: 13078 et 4660.		Le formaldéhyde provient du chauffage du VG et du PG.
24	Talih USA 2016 ⁴²	EG de type EGO à 3,4V. Deux E-liquides à 0 et 18 mg/ml de nicotine. Utilisation d'une technique des vapoteurs: le "direct drip atomizer"	Bouffées durée de 8 secondes, intervalle entre deux bouffées de 10 secondes. 3 conditions expérimentales étudiées: 2, 3 ou 4 bouffées entre chaque mise de gouttes. Trois échantillons ont été prélevés pour chaque expérimentation.	DNPH. Dosages en HPLC. Résultats en µg extrapolés pour 15 bouffées. (moyenne et écart-type)	cigarette de référence 3R4F (Intorp 2012, Jarvis 2001)	De 19,70 ± 15,95 pour 2 bouffées à 88,06 ± 9,43 pour 4 bouffées vs 21,5 ± 7,8 pour la cigarette de référence.	Inférieur au seuil de détection pour 2 bouffées à 1,75 ± 0,71 pour 4 bouffées vs 49,0 ± 14,1 pour la cigarette de référence.	Les quantités retrouvées selon le nombre de bouffées réalisées peuvent être négligeables ou comparables à celles de la CC. Le mode "goutte à goutte direct" peut exposer les utilisateurs à des niveaux accrus de formaldéhyde par rapport aux EC classiques et même par rapport aux cigarettes combustibles.
25	Uchiyama Japon 2016 ⁴³	10 marques de EC avec E-liquide soit pomme soit E-liquide spécifique de la marque	Machine à fumer construite pour l'étude : bouffées de 55 mL, d'une durée de 2 secondes avec un intervalle de 15, 30 et 60s entre chaque bouffée, Voltages entre 3,7 et 5,1. Deux expériences ont été réalisées 1) dosages avec des intervalles différents entre les bouffées: 15s, 30s et 60s. Résultats exprimés en µg 2) dosages des carbonyles	cartouches absorbantes (CX-572) Dosage par deux méthodes: GC/MS et HPLC. Résultats exprimés en µg/10 bouffées. Ici, seuls les seuils sont indiqués.	Utilisation des recommandations de Santé Canada (HCI) sur les dosages dans la fumée de cigarette traditionnelle. Résultats rapportés à 10 bouffées comme pour une cigarette traditionnelle (3R4F).	1) Formaldéhyde détecté à partir de 15 bouffées à 15s d'intervalle, 13 bouffées à 30s et 11 bouffées à 60s d'intervalle. 2) Détection à partir de 4,0V	1) Acroléine détectée à partir de 15 bouffées quelque soit la durée de l'intervalle avec une augmentation faible des quantités. 2) Détection à partir de 4,5V	Le protocole standard utilisé pour mesurer les substances chimiques dans la fumée de EC, tel que déterminé par le régime HCI, devrait être de 30 bouffées, Les carbonyles sont générés à des voltages dépassant 4,0V et augmentent rapidement à partir de 4,8V

			dans la vapeur d'une EC à des voltages différents allant de 3,0 à 5,0V. Résultats en mg comparés à fumée de cigarette traditionnelle					
26	Beauval France 2017 ⁴⁴	Une EC et six E-. 2 des E-liquides best-sellers du marché et un E-liquide contrôle sans arôme, les 3 avec et sans nicotine. nicotine 16 mg/ml de celle-ci. 65% de PG et 35% de VG.	Utilisation d'une machine à fumer (Vitrocell VC1) avec les paramètres CORESTA, bouffée d'un volume de 55ml, d'une durée de 3 secondes, deux bouffées par minute.	DNPH. Dosage en HPLC. Résultats exprimés en ng/ml de bouffée. (moyenne et écart-type)	CC 3R4F selon le test ISO 3308 (résultats extrapolés de l'étude de Eldridge et al. (2015))	de $0,37 \pm 0,09$ à $1,48 \pm 0,32$ vs 82 avec la cigarette traditionnelle.	$2,11 \pm 0,39$ et $1,72 \pm 0,41$ (avec un seul E-liquide respectivement sans et avec nicotine) vs 171 avec la cigarette traditionnelle.	Malgré la nécessité d'optimisations analytiques supplémentaires, les auteurs concluent que le vapotage expose l'utilisateur de EC françaises à des quantités moindres de composants toxiques sélectionnés que le fumeur de cigarettes conventionnelles.
27	Farsalinos Grèce 2017 ⁴⁵	La EC testée utilisée par Jensen et Al (2015), CE4 avec un E-liquide Halo Café Mocha à 6 mg/ml de nicotine. 26 adultes utilisateurs de EC depuis au moins deux mois ont testé cette EC avec de E-liquide afin de définir le niveau de voltage à partir	Machine à fumer bouffées volume de 60ml, durée de 4 secondes avec un intervalle entre chaque bouffée de 30 secondes. 50 bouffées par session. voltages testés: 3,3V, 3,6V, 4,0V, 4,2V, 4,6V, 4,8V et 5,0V.	DNPH et acétonitrile. Le dosage en HPLC (protocole Farsalinos 2015). Résultats exprimés en $\mu\text{g}/10$ bouffées. (moyenne et SE)	Etude Jensen 2015 et cigarettes industrielles (Counts 2005)	$3,4 (2,2) \mu\text{g}/10$ bouffées à 3,3V jusqu'à 718,2 $(58,2) \mu\text{g}/10$ bouffées à 5,0V vs 380 (90) pour Jensen à 5,0V. Les quantités de formaldéhyde dans l'étude de Farsalinos (27) ne sont pas significativeme	NA	Les bouffées sèches ont été détectées à 4,0V par 8 participants, à 4,2V par 15 participants et à 4,4V par 3 participants. Les niveaux élevés d'émissions de formaldéhyde rapportés dans l'étude de Jensen et al. étaient dus à des conditions d'utilisation irréalistes qui créent le goût désagréable des bouffées sèches chez les utilisateurs de EC et peuvent être évitées.

		duquel une sensation de "dry puff" (bouffées sèches) était perceptible. Les utilisateurs réalisaient 4 à 7 bouffées à chaque test.				nt différents de 3,3V à 4,2V. A 4,0V la quantité de formaldéhyde est de 32% plus basse que celle de 20 cigarettes industrielles.		
28	Flora USA 2017 ⁴⁶	6 EC du commerce (2015) dont deux de marque MarkTen (classic et menthol avec nicotine)	Machine à fumer bouffées volume de 55 ml, durée de 4 secondes avec un intervalle de 30 secondes entre chaque bouffée. Des sessions de 20 bouffées. EC ont été reliées directement à une alimentation électrique en courant continu (plutôt que les batteries des EC) tensions de 3,7, 3,9 et 4,1 V. Les températures utilisées comprises entre 275 et 345 °C.	DNPH. Dosages par chromatographie et spectrométrie de masse. La température maximale du serpentín de chauffe a été mesurée par caméra à infrarouge. Résultats en µg/bouffée. La limite de quantification (LOQ) était de 0,010 %g/ml soit 0,016 µg/bouffée.	Aucun	Minima = 0,10 µg/bouffée, maxima = 14,1 µg/bouffée (produit A) Les deux EC MarkTen donnent de concentrations de 0,07 µg/bouffée au moins à 0,18 au plus.	Minima < LOQ à 4,11 µg/bouffée. Les deux EC MarkTen produisent des quantités d'acroléine < LOQ à 0,02 µg/bouffée au maximum.	Toutes les EC produisaient des carbonyles à des niveaux mesurables mais généralement bien inférieurs à ceux des cigarettes conventionnelles. La formation de formaldéhyde est faible à des températures inférieures à 350 ° C.

29	Klager USA 2017 ⁴⁷	EC en 2015; 24 E-liquides différents. Au total, 24 EC jetables avec batteries rechargeables, 2 EC avec cartouche.	machine à fumer TE-2B configurée pour fumer deux EC alternativement toutes les 30 secondes. Bouffées d'une durée de 2 secondes. L'intervalle entre deux bouffées de 1 minute avec un volume de 45 à 80 cm ³ .	DNPH. Analyses en HPLC-Ultraviolet Détecteur (HPLCUV). Les résultats ont été rapportés en µg / échantillon et convertis en concentrations en µg / m ³ en utilisant les débits d'air enregistrés et la durée des échantillons.	The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH 2015)	<LOQ pour deux produits, 7 autres E-liquides produisent des quantités inférieures (55,9 - 349 µg/m ³) aux limites supérieures de l'ACGIH. 17 E-liquides produisent des taux (398 - 99400 µg/m ³) dépassant la limite supérieure en formaldéhyde du ACGIH. Médiane = 626 µg/m ³ .	NA	Malgré des taux d'aldéhydes très variables d'un produit à l'autre, les auteurs concluent que, les EC actuelles (2015) du marché exposent les consommateurs à des concentrations « inacceptables » d'aldéhydes et de produits chimiques aromatiques connus pour nuire à la santé. Toujours selon les auteurs, compte tenu des quantités de formaldéhyde, de la présence de substances chimiques aromatiques et du potentiel cancérigène des aldéhydes dans la vapeur, il est prudent de réglementer les produits chimiques émis par les EC.
30	Kosmider Pologne 2017 ⁴⁸	EC Joyetech eVic supreme avec voltage à 3,9V et un réservoir Nautilus aspire Tank. (comme dans étude Dawkins 2016). 6 ou 24 mg/ml de nicotine.	Machine à fumer E-liquide à 6 mg/ml, bouffées de 5,04 secondes, d'un intervalle de 44,3 secondes et 74 bouffées; avec le E-liquide à 24mg/ml de nicotine, bouffées d'une durée de 3,76 secondes,	Dosage des carbonyles selon les recommandations de la US Environnement Protection Agency (EPA, 2003). Résultats	aucun	E-liquide 6 mg de nicotine = 46,1 ± 12,8. E-liquide 24 mg de nicotine 31,7 ± 6,4. pour 74 bouffées avec 6mg 3,41 ± 0,94. Pour 47	Non détectée avec tous les E-liquides	D'après les auteurs, des niveaux plus élevés de carbonyles liés à un nombre de bouffées plus important, suggèrent que le passage à des concentrations plus faibles de nicotine peut augmenter l'exposition à ces composés. Sur la base de

			47 bouffées réalisées et 74,5 secondes d'intervalle entre les bouffées. 14 bouffées par tube de prélèvement.	exprimés en ng/bouffées puis en µg/74 bouffées avec 6mg et µg/47 bouffées pour le 24mg/ml de nicotine. (médiane et écart type)		bouffées et 24mg = 1,49 ± 0,30		données d'utilisations réelles par l'homme, cette étude suggère que la limitation des concentrations de nicotine à 20 mg / ml pourrait ne pas avoir l'effet souhaité de réduction du risque.
31	Ogunwale USA 2017 ⁴⁹	EC de première génération avec un voltage de 3,7 V (3,0Ω) et 4 arômes différents et seconde EC EVOD2 de KangerTech avec une batterie au voltage réglable de 3,3 à 5,0 V (1,5Ω). Six E-liquides 6 mg/ml de nicotine.	Vapeurs collectés dans des sacs Tedlar à l'aide d'un robot à fumer (SCIREQ Canada) contrôlé par logiciel (FlexiWare), 10 bouffées d'une durée de 4 secondes, deux bouffées par minute, voltage de la première EC à 3,7 V. voltage de la seconde EC à 4 niveaux différents: 3,7 V, 4,2 V, 4,7 V, 5,0 V.	4-(2-aminooxyethyl)-morpholin-4-ium chloride (AMAH). Analyses des carbonyles par méthode GC-MS. Dosages des hémiacétals de formaldéhyde par méthode NMR. Résultats exprimés en µg/10 bouffées. (moyenne et écart-type)	CC (Counts 2005)	1) EC 1ere génération à 3,7 V: de 0,18 ± 0,02 à 0,62 ± 0,05. EC 2d génération de 8,2 ± 0,2 à 40,4 ± 0,4 vs CC 74,0 ± 23,7. 2)EC 2d génération à 4,2, 4,7, 5,0 V respectivement: 129,55 ± 9,66, 386,77 ± 11,00, 819,81 ± 76,80.	1) EC 1ere génération 3,7 V: 0,05 à 0,07 ± 0,01. EC 2d génération à 3,7 V 1,6 ± 0,2 à 5,8 ± 0,8 vs CC 120,4 ± 14,7. 2) EC 2d génération à 4,2, 4,7 et 5,0 V respectivement: 1,22 ± 0,82, 3,18 ± 0,71, 16,21 ± 0,30,	Les EC de nouvelle génération ont généré plus d'aldéhydes que les e-cigarettes de première génération en raison d'une puissance de batterie supérieure. Le formaldéhyde-hémi-acétal a été détecté dans les aérosols générés à partir de certains liquides électroniques en utilisant les nouveaux dispositifs de EC à une puissance de 4,2 V et plus. L'émission de ces aldéhydes à partir de toutes les EC, en particulier les concentrations plus élevées d'aldéhydes provenant des appareils à EC de nouvelle génération, indique le risque lié à l'utilisation de ces EC.

32	Sala Italie 2017 ⁵⁰	Deux EC rechargeables de seconde génération. L'atomiseur de la seconde EC (dite B dans l'étude) est métallique et directement en contact avec le E-liquide. E-liquide 16 mg/ml de nicotine, 60% de PG.	Machine à fumer cinq bouffées d'un volume de 70 ml à chaque session. durée des bouffées de 2, 5 ou 10 secondes selon la session. Le chauffage était activé manuellement 2 secondes avant chaque inspiration.	Détection par chromatographie et spectrométrie de masse. Résultats cumulatifs exprimés en µg/ml de liquide pour chacune des deux EC.	aucun	EC "A" = 392, EC "B" = 129. Les taux de formaldéhyde n'augmenta pas avec la durée des bouffées.	EC "A" = 2,15, EC "B" = 0,15, Les taux d'acroléine augmentent avec la durée des bouffées.	La formation de carbonyles tels que le formaldéhyde, l'acétaldéhyde et l'acroléine, dans la vapeur des E-liquides, a été confirmée par cette étude. La durée des bouffées a influencé la quantité de carbonyles générés, en particulier pour l'acroléine. Le risque pour la santé des utilisateurs de EC et des personnes exposées à des vapeurs électroniques passives pourrait être réduit, en utilisant des matériaux appropriés en contact avec les E-liquides et en tenant compte, du contrôle de la température dans le système de vaporisation.
33	Salamanca USA 2017 ⁵¹	EC KangerTech ProTank II avec batterie Vaporfi Vox TC utilisée avec deux wattages 10 et 15W. E-liquide 50% de PG et 50% de VG.	machine à fumer 3 bouffées, chacune ayant une durée de 3 secondes, volume de 50 ml. L'intervalle entre chaque bouffée de 30 secondes.	DNPH. Recherche des hémiacétals de formaldéhyde méthode qNMR spectrométrie. Dosage en HPLC. Résultats pour chaque wattage exprimés en µg/mg de E-liquide.	méthode DNPH par piègeurs	Dosage du formaldéhyde par méthode qNMR-DNPH à 10W = 16,75 µg/mg vs 8,83 µg/mg par méthode DNPH, à 15W = 65,70 µg/mg de E-liquide par méthode qNMR-DNPH	NA	Les auteurs ont donc constaté que dès 10W, les hémiacétals de formaldéhyde constituent une fraction considérable du formaldéhyde total produit dans les EC et que les méthodes de dérivation DNPH ne permettent pas de déterminer avec précision. Bien que les effets sur la santé des hémiacétals ne

						vs 13,34 par méthode DNPH.		soient pas encore connus, ils justifient un examen plus approfondi.
34	Wang USA 2017 ⁵²	5 E-liquides à 6 températures différentes (50, 100, 150, 200, 250 et 300° C). Un E- de 99,5% de PG, un second de 99,5% de VG, un troisième d'un mélange PG/VG 50%/50%. Les deux autres étaient des produits du commerce: arôme Tabac et MIN TEE PG et VG sans informations. Le premier contenait de la nicotine à 12mg/ml. Le second avec nicotine sans précision de dosage.	Pour le vaporiser, une quantité de celui-ci de 5 à 10 mg d' e-liquide a été chargé au centre d'un morceau de laine de verre de 0,3 g au milieu d'un réacteur tubulaire en acier inoxydable. Le réacteur était logé dans un four horizontal à deux côtés. Une extrémité du réacteur tubulaire était raccordée à de l'air comprimé à un débit constant de 200 mL / min régulé par un contrôleur de débit. Le temps de transition de l'e-liquide avec l'air dans le réacteur était de 2,9 s afin d'imiter une durée de bouffée de 3 secondes. Pour le E-liquide 2 du commerce les bouffées avaient un	DNPH. Dosages par méthode HPLC. Résultats exprimés en µg/mg-liquide. Pour le E-liquide 2 du commerce, les résultats sont donnés en µg pour 10 bouffées.	Limites d'exposition US EPA et OEHHA	A 270 et 318 °C, les quantités de formaldéhyde sont les plus importantes avec le E-liquide VG seul (respectivement $7,97 \pm 1,08$ et $21,1 \pm 3,80$). Pour le E-liquide 2 du commerce, les taux varient de 0,4 µg à 50°C, 6,0-6,7 µg à 215°C à 225-250 µg à 318 °C.	A 270 et 318 °C, les quantités d'acroléine sont non détectables avec le E-liquide 100% PG et sont les plus importantes avec le E-liquide VG seul ($0,05 \pm 0,02$) à 270°C, ($0,8 \pm 0,5$) à 318°C. Avec le E-liquide 2 du commerce, seule la température de 318°C produit de l'acroléine (11-12 µg).	Les auteurs ont développé une méthode de test indépendante du dispositif EC, pour étudier les émissions de carbonyle provenant de différents E-liquides sous des températures contrôlées avec précision. Le VG produit beaucoup plus de formaldéhyde que le PG. Des quantités mesurables d'acroléine ont également été détectées à environ 270 ° C, mais uniquement avec du VG présent dans le liquide. À 215 ° C, l'exposition quotidienne estimée au formaldéhyde dépassait les limites acceptables pour la santé (USEPA et OEHHA).

			volume de 50 ml d'une durée de 3 secondes et 10 bouffées ont été réalisées.					
35	Farsalinos Grèce 2018 ⁵³	Une EC CE4v2 de type EGO avec voltages à 3,8V et 4,8V (Identique à celle de Sleiman 2016). Utilisation d'une batterie à puissance réglable EVIC VTC mini et de l'atomiseur Nautilus Mini. E-liquide (arôme tabac classique) PG/VG (50/50%) avec 18 mg/ml de nicotine et E-liquide identique au premier mais sans arôme.	Volume des bouffées de 50ml d'une durée de 5 secondes avec un intervalle inter-bouffées de 30 secondes. L'atomiseur Nautilus mini testé à 9 et 13,5W avec des bouffées de 4 secondes (volume et intervalle identiques)	DNPH analyse par méthode HPLC avec détecteur Ultraviolet. Résultats exprimés en µg/g de liquide (SD)	Etude Sleiman 2016	Avec la CE4v2, à 3,8V 796,7 (449,3) vs 8950 pour Sleiman; et à 4,8V 4259,6 (2405,6) vs 48200. Avec la Nautilus Mini, au maximum à 9W 16,7 (0,7) avec E-liquide avec arôme.	Avec la CE4v2, à 3,8V 69,1 (34,8) vs 1700 pour Sleiman et à 4,8V 623,6 (464,2) vs 10060. Avec la Nautilus mini avec arôme 8,6 (1,3) à 9W et 11,7 (2,0) à 13,5W)	Un phénomène de "Dry puff" (bouffées sèches) a été détecté à 3,8 et 4,8V avec la CE4v2. Pour les auteurs, La vérification des bouffées sèches est essentielle pour les tests d'émission des EC. Dans des conditions réalistes, les EC de nouvelle génération émettent un minimum d'aldéhydes / g de liquide à la fois à faible et à forte puissance.

36	Farsalinos Grèce 2018 ⁵⁴	Trois E-liquides (watermelon, blueberry et Dragon's café) étudiés dans d'autres . E-liquides composés d'un mélange PG/VG (60/40%). utilisation de EC de nouvelle génération (Evic VTC Mini battery device et Nautilus Mini atomizer). EC réglées à 4,0V (pas de « dry puff »)	Machine à fumer bouffées d'un volume de 40 ml d'une durée de 4 secondes et d'un intervalle entre chaque bouffée de 30 secondes. Chaque session comporte 50 bouffées répétée 3 fois.	DNPH. Dosages en HPLC avec détecteur Ultraviolet (méthode CORESTA, 2014). Résultats exprimés en µg/g de E-liquide (moyenne et écart-type)	E-liquide sans arôme avec la même composition en PG, VG et nicotine. Résultats de l'étude de Khlystov, (2016)	De 8,3 (2,0)(E-liquide version avec sucre) à 62,2 (2,6) avec le E-liquide café standard. Sans arôme = 16,1 (2,0). Etude Khlystov max = 7210,0 (arôme café)	De 5,4 (1,8) (E-liquide café sucré) à 19,4 (4,4) (E-liquide blueberry version sucrée). Sans arôme = 2,4 (1,8). Etude Khlystov= 346,5 (E-liquide watermelon)	Les EC testées par les auteurs émettent de très faibles quantités d'aldéhydes. Certains arômes peuvent contribuer aux émissions d'aldéhydes, mais les niveaux absolus sont faibles. Des méthodes validées doivent être utilisées lors de l'analyse des émissions de EC.
37	Korzun USA 2018 ⁵⁵	EC de type Tesla Invader III avec voltage variable, 2 batteries réglées à 3,7V et un atomiseur de type KangerTech Sub Tank Mini (puissance réglable de 15 à 30W). E-liquide préparé avec un mélange égal de PG et VG.	Machine à fumer SCSM-STEP avec deux modes de vape: 1) CORESTA (durée d'une bouffée 3 secondes, volume 55 ml, intervalle entre bouffées 30 secondes) et 2) Custom Square Mode (durée d'une bouffée 3 secondes, volume 21 ml, intervalle entre bouffées 30 secondes). Les sessions répliquées trois fois pour deux débits	DMSO-d6. Quantification des aérosols par méthode qNMR. Résultats exprimés en µg/g de E-liquide avec deux bobines différentes et pour chacune les deux débits d'air étudiés. (moyenne et écart-type)	Aucun	NA	Bobine 1: débit 18,3 ml/s = 85,59 ± 29,38, débit 7,0 ml/s = 230,11 ± 44,20. Bobine 2: débit 18,3 = 14,39 ± 1,83, débit 7,0 = 56,51 ± 11,61	L'un des principaux résultats de cette étude est que les productions d'aérosol changent en fonction des débits d'air. Étant donné que le flux d'air plus lent entraîne des températures de chauffage plus élevées, les produits de déshydratation thermique se forment plus facilement. Les niveaux plus élevés de propanal et d'acroléine observés dans des conditions de débit d'air plus faible correspondent à leur

			différents et les puissances suivantes: 11, 13, 17, 24 et 35W. 20 bouffées par session.					formation par cette réaction de déshydratation thermique.
38	Qu Corée du Sud 2018 ⁵⁶	5 E-liquides aux arômes différents: boisson, dessert, fruit, menthe et tabac. L'arôme ajouté à la base dans 4 proportions différentes (5%, 10%, 30% et 50%). E-liquide sans arôme inclus dans l'étude (soit 21 E-liquides différents). proportion PG et VG de 1:1. Utilisation d'une EC Justfog Q14.	machine à fumer. La durée d'une bouffée de 2 secondes, volume de 33,3 ml. L'intervalle entre deux bouffées à 10 secondes. Le nombre de bouffées par session était de 10.	DNPH. Analyse en HPLC et détection UV. Résultats exprimés en µg/ml de E-liquide. (moyenne et écart-type)	E-liquide sans arôme avec la même proportion de PG/VG	de 0,14 ± 0,08 (E-liquide avec 5% d'arôme tabac) à 2,24 ± 0,97 (E-liquide 1 (boisson) avec 50% d'arôme). Sans arôme 0,17 ± 0,11.	0,06 pour la plupart des E-liquide avec ou sans arôme sauf pour le E-liquide 3 (fruit) de 2,18 ± 0,08 (5% d'arôme) à 17,8 ± 1,73 (50% d'arôme)	La concentration en carbonyles dans la vapeur produite par les E-liquides aromatisés augmente linéairement avec l'augmentation de la teneur en arôme des E-liquides.

39	Salamanca USA 2018 ⁵⁷	EC de type CE4 top avec batterie Innokin iTaste VV V3,0 avec puissance réglable. Le E-liquide de marque Halo Café Mocha avec une concentration de nicotine de 6 mg/ml. La puissance de 4,0V (7,3W)	Machine à fumer bouffées d'une durée de 4 secondes, d'un volume de 60 ml avec un intervalle de 30 secondes entre chaque bouffée. 50 bouffées après trois bouffées vides.	DNPH et d'acide phosphorique. Analyse en HPLC (méthode CORESTA) et par méthode NMR (NMR Spectra). Résultats exprimés en µg/10 bouffées. Moyennes avec les deux atomiseurs testés pour analyse NMR, analyse HPLC et total des deux.	formaldéhyde exprimé en µg/bouffée versus deux autres études avec la même EC: Farsalinos 2017 et Gillman 2016. Seul le voltage 4,0V a été testé.	827 + 135 = 962 µg/10 bouffées. 13,5 ± 3,2 vs 1,98 ± 0,56/ bouffée à 7.3 W(Farsalinos), ND (Gillman)	NA	Les auteurs ont revu leur étude de 2015 en utilisant une méthode de collecte d'échantillons améliorée qui sépare les composants de formaldéhyde en aérosol de EC en phase gazeuse (HCNO) et en particules (hémi-acétals 1a-d) de la même bouffée avec un réglage de puissance intermédiaire censé représenter des conditions de vapotage «normales». Les niveaux d'HCHO et de 1a-d ont été trouvés dans l'aérosol à des niveaux supérieurs aux directives de l'OSHA sur le lieu de travail.
----	--	--	--	--	--	--	----	---

Tableau 2 : Dosage des carbonyles dans l'air ambiant ou chez volontaires

	Sujets humains							
	<i>Ref (Author 1, year)</i>	<i>Aspects méthodologiques : matériel EC et E-liquide</i>	<i>Principales conditions expérimentales</i>	<i>Aspects méthodologiques : méthodes de dosage</i>	<i>Comparateurs</i>	<i>Principaux résultats formaldéhyde</i>	<i>Principaux résultats acroléine</i>	<i>Conclusions des auteurs</i>
40	Schober 2014 Allemagne ⁵⁸	6 E-liquides testés, 3 sans nicotine, 3 avec nicotine (18 mg/ml) tous avec arôme tabac. Aucune indication sur le type des EC utilisées n'a été trouvée.	9 hommes volontaires, fumeurs de moins de 10 cigarettes par jour, capables de ne pas fumer pendant 48h, ont accepté de participer à cette étude. Le premier jour, l'air de la pièce avait été contrôlé sans vapeur. Puis, 3 vapoteurs volontaires ont vapoté pendant 2 heures dans cette pièce de 18 m ² , d'un volume de	dosages dans l'air ambiant par méthode DNPH avec extraction de l'air à débit constant (0,1 L/mn pendant 120 minutes. Dosages en HPLC. Résultats exprimés en µg/m ³ d'air ambiant	Contrôle = quantité des différents produits recherché (y compris formaldéhyde et acroléine) dans la pièce le premier jour sans vapeur.	Contrôle sans vapeur = 25,0 µg/m ³ . Avec vapeur, seul le liquide n°2 avec nicotine donne des quantités de formaldéhyde supérieur à celle du contrôle = 55 µg/m ³	Contrôle sans vapeur < 10 µg/m ³ . Avec vapeur, les 6 liquides testés ne produisent pas d'acroléine. Les taux sont tous < 10 µg/m ³ .	Le formaldéhyde, le benzène et les produits de pyrolyse acroléine et acétone ne dépassaient pas les concentrations de fond. Ce n'est que pendant la séance de vapotage 4 (liquide 2 avec nicotine) que le niveau de formaldéhyde était plus élevé que le jour de

			45 m3, 5 jours de suite.					contrôle (55 µg / m3 vs 25 µg / m3).
4 1	Hecht 2015 USA ⁵⁹	E-cigarettes de 2e et 3e générations, pas d'informations retrouvées sur le e-liquides utilisés. Sauf taux de Nicotine 12,5 ± 7,0 mg/ml	Vapoteurs depuis au moins un mois, au moins 4 jours par semaine, non-fumeurs de tabac depuis au moins un mois, 28 personnes éligibles	Dosage du N-acetyl-S-(3-hydroxypropyl)-L-cystéine (3 HPMA, principal métabolite de l'acroléine) dans les urines	fumeurs de 3 études (Zarth 2014, Carmella 2009, Hatsukami 2010)	NA	dosage 3-HPMA exprimé en pmol/ml de 1/4 à 1/6e des doses des fumeurs.	La quantité de 3 HPMA était moindre dans les urines des utilisateurs de EC que chez les fumeurs
4 2	O'Connell 2015 Hollande ⁶⁰	Pas d'information sur le EC utilisées par les volontaires. E-liquide composé de 16 mg/g de produit, 67% de PG et 30% de VG.	5 hommes adultes volontaires (3 utilisateurs de EC et deux non-utilisateurs) dans une pièce de 12,8 m2. (38,5 m3) Analyse de l'air ambiant avant, pendant et après 165 mn de sessions de vapotage. Enregistrement vidéo des	Le formaldéhyde et l'acroléine ont été mesurés dans l'air par échantillonnage à la pompe maintenu à un débit de 1,5 L / min avec le 2,4-dinitrophényl hydrazine (DNPH). Echantillonnage et analyse conformément à la norme	Air Quality Guidelines ou UK Workplace Exposure Limit. (WEL: moyennes sur 8h converties en µg/m3 pour faciliter la comparaison avec cette étude).	Avant vapotage = 32,0, après vapotage = 37,6 vs Air Quality Guidelines (OMS) = 100	Avant vapotage = <2,2; après vapotage <2,0 vs UK Wel 230	Les auteurs observent: 1/ de légères variations des niveaux de formaldéhyde entre une valeur de fond de 32,0 µg / m3, à 31,0 µg / m3 avec occupation, et 37,6 µg / m3 lors de l'utilisation de la EC. Les niveaux de

			participants. Les sessions étaient de 3,2 bouffées par minute.	internationale ISO 16000-3 [20]. La limite de détection pour les carbonyles dans l'air était de 2,0 µg / m3. Résultats exprimés en µg/m3				formaldéhyde étaient inférieurs à la valeur seuil recommandée par l'OMS pour la qualité de l'air intérieur de 100 µg / m3 (exposition de 8h). 2/ Absence d'augmentation mesurable de l'acroléine, dans l'air ambiant avec l'utilisation de EC par rapport aux mesures de contrôle (<2,0 µg / m3).
4 3	Cravo 2016 Hollande ⁶¹	EC développées pour l'étude, rechargeable avec voltage réglable de 3,0 à 4,2 V. E-liquide composé de PG (70-75%) et VG (18-20%) (eau 5%). Deux arômes: menthol et tabac contenant	Etude randomisée à groupes parallèles fumeurs CC vs EC (respectivement 101 et 286 personnes ont fini l'étude dans chacun des deux	Dans le cadre du bilan évaluant la sécurité d'emploi des EC, dosage du 3 HPMA par chromatographie couplée à une détection par spectrométrie de masse (LC-MS/MS).	Les personnes randomisées dans le groupe CC (CC) utilisaient leurs propres cigarettes.	NA	1) groupe EC: ligne de base 1820 µg. Baisse de 29,1% du taux à la semaine 12. 2) groupe CC: 1710 µg/24h, Augmentation du taux de 5,6% à la semaine 12.	Dans cette étude, les auteurs concluent qu'aucun problème de sécurité liée aux EC, n'avait été observé chez les fumeurs pendant les 12

		2,7 mg de nicotine par capsule. Chaque capsule pouvant produire entre 40 et 60 bouffées.	groupes). Tous fumeurs de 21 à 65 ans, qui avaient fumé entre 5 et 30 cigarettes par jour dans l'année écoulée et en bonne santé. Contrôle par cotinine et CO expiré à la ligne de base.	Résultats exprimés en $\mu\text{g}/24\text{h}$ à la ligne de base et aux semaines 4, 8 et 12.				semaines dans des conditions réelles. Seuls 1,3% de tous les événements indésirables signalés étaient considérés comme étant liés à la EC. L'utilisation de la EC était associée à une diminution significative de l'exposition à la nicotine et à d'autres produits chimiques tels que le benzène et l'acroléine, généralement présents dans la fumée de la CC.
--	--	--	--	---	--	--	--	--

4 4	Maloney USA 2016 ⁶²	EC de marque MarkTen. 2 jours avec, 2 jours sans menthol.	Six séances de vapotage d'une heure ont eu lieu au cours d'une journée de 12 heures. Il y avait une pause d'une heure entre chaque séance de vapotage, qui comprenait une pause déjeuner. Il était demandé à chaque volontaire de prendre 6 bouffées sur chacune des 3 EC testées par session. Le 4e jour de l'étude sur le formaldéhyde, les volontaires testaient 4 EC. 145 volontaires ont participé à cette étude, par groupe de 2 à 12 dans la salle qui pouvait en contenir 15 au	Dosages effectués dans une pièce de 137,2 m ³ . Extraction d'air la veille du premier jour, pendant les 5 jours de l'étude et le jour suivant la fin de l'étude. Les prélèvements ont été réalisés pendant 12 heures. Les résultats du formaldéhyde ont été exprimés en µg/m ³ d'air. La limite de quantification (LOQ) était de 1 µg/m ³ .	dosages réalisés la veille et le lendemain des 5 jours de vapotage actif.	Quantité à J1 et à J6: 5-7 µg/m ³ . Quantités pendant les 5 jours de vapotage = 6-8 µg/m ³ .	NA	Le formaldéhyde a été détecté dans tous les échantillons des séances de vapotage à des niveaux identiques aux niveaux de fond mesurés la veille et le jour suivant la vaporisation. Cette découverte suggère que les émissions de formaldéhyde provenant des composants du bâtiment (par exemple, les tapis, les meubles) et / ou le formaldéhyde dans l'alimentation en air intérieur peuvent avoir contribué à la concentration de formaldéhyde dans la salle d'essai. Les
--------	-----------------------------------	---	---	--	---	--	----	--

			maximum.					niveaux de formaldéhyde mesurés dans les bureaux adjacents à la salle de recherche étaient de 4 et 11 µg / m3.
4 5	McRobbie 2016 UK 63	EC de première génération, E-liquide composé de PG/VG avec 9 mg/ml de nicotine.	40 fumeurs utilisant la EC pendant 4 semaines, 33 patients inclus dans l'analyse des échantillons biologiques.	Dosage du 3 HPMA dans les urines avant et après les 4 semaines d'utilisation de la EC. Seuls les résultats des utilisateurs exclusifs de EC à 4 semaines sont ici pris en compte.	dosage du 3 HPMA à la ligne de base chez tous les participants fumeurs, exprimé en ng/mg créatinine (SD)	NA	A la ligne de base, pour les 16 personnes vapoteurs exclusifs à 4 semaines: 1,623 (850). A 4 semaines, 343 (178) soit une réduction de 79%	Les participants qui ont réussi à s'abstenir complètement de fumer avaient une concentration de 3 HPMA plus faible que ceux qui continuaient à fumer. Fait intéressant, chez ceux qui avaient arrêté de fumer, la EC était utilisée avec une fréquence suffisante pour fournir des niveaux de cotinine

								similaires à ceux enregistrés au départ.
4 6	Goniewicz 2017 USA ⁶⁴	EC (M201 Mild Polond) avec 20 cartouches par semaine de E-liquide, arôme tabac, composé d'un mélange PG/VG (50/50) avec un dosage de $11,0 \pm 1,5$ mg de nicotine. La batterie donne automatiquement une puissance de 4,6 V.	Dosages de biomarqueurs chez 20 fumeurs avant et après le passage à une EC (Pen Style M201) pendant 2 semaines. Ces personnes fumaient en moyenne 16(9) cigarettes par jour depuis en moyenne 12,1 (7,5) ans et avaient un score moyen au test de Fagerström (FTCD) à 3,9 (2,7).	Dosages du 3 HPMA dans les urines. Résultats exprimés en $\mu\text{g/g}$ de créatinine.	dosage du 3 HPMA à la ligne de base.	NA	A la semaine 2: 410 ± 465 (127-462) vs à la ligne de base 937 ± 700 (433-1118) (p=0,001)	Cette étude a montré pour la première fois qu'après le passage du tabac aux EC, l'exposition à la nicotine reste inchangée, tandis que l'exposition à des substances cancérogènes et toxiques sélectionnées est sensiblement réduite. Ces résultats suggèrent que les EC peuvent réduire efficacement l'exposition aux substances toxiques et

								cancérogènes chez les fumeurs qui ont opté pour ces produits.
4 7	Liu 2017 USA ⁶⁵	9 personnes adultes volontaires ont utilisé une EC du commerce (groupe 1), 9 autres ont utilisé un prototype d'EC (groupe 2), le troisième groupe de 9 personnes a utilisé une EC de type tank du commerce avec un voltage de 3,7V et leur E-liquide préféré. Enfin le 4e groupe de 10 personnes étaient des fumeurs de leurs propres cigarettes conventionnelles.	Pièce de 38 m2 et 114 m3. Dosages des différents éléments recherchés avant et après la ligne de base (jour 1), avant et après (jour 2) une session prédéfinie de vapotage (groupes 1 et 2)(utilisation de la EC toutes les 30 mn pendant 4 heures (bouffées de 5 secondes, toutes les 30 secondes pour un total de 10 bouffées)). Puis	Les échantillons d'air de la pièce ont été prélevés de façon continue pendant 4 heures à chaque session. Les carbonyles ont été collectés sur des tubes de DNPH. Dosages en HPLC. Résultats exprimés en moyenne de changement par rapport à la ligne de base (µg/m3 et écart-type)	groupe 4: cigarettes conventionnelles : au moins 1 cigarette à fumer complètement toutes les heures pendant 4 heures.	Dans aucun des trois groupes EC, les taux de formaldéhyde augmentent par rapport à la ligne de base, alors qu'ils augmentent de façon significative dans le groupe 4 (49,74 ± 4,18)	Les taux d'acroléine dans l'air ambiant sont non quantifiables dans tous les groupes y compris le groupe 4.	Dans l'ensemble, ces résultats indiquent que, dans les conditions de l'étude, avec les produits testés, les concentrations atmosphériques des substances chimiques mesurables sélectionnées pendant l'utilisation des EC étaient relativement faibles et étaient plusieurs fois inférieures aux limites réglementaires et

		E-liquide groupe 1: mélange PG/VG (30/60%), groupe 2 mélange PG/VG (50/50%), groupe 3: mélanges PG/VG de 30 à 70% de PG et de 20 à 70% de VG selon les produits, nicotine entre 5,92 et 23,9 mg/ml.	dosages avant et après un session de vapotage ad-libitum pendant 4 heures. Pour les groupes 3 et 4, dosages avant et après la baseline et avant et après un session de vapotage ou de fumer ad-libitum durant 4 heures.					consensuelles professionnelles actuelles.
48	Logue 2017 USA ⁶⁶	2 EC ont été utilisées: une EGO CE4 et une Kangertech Aerotank mini (dénommée AERO) les deux à un voltage de 3,8, et l'EGO également à 4,8V.	Trois régimes de vapotage différents: 1/ sessions courtes et fréquentes (25 sessions par jour de 10 bouffées chacune) 2/ sessions "typiques" (10 sessions par jour de 25 bouffées chacune) 3/ Sessions longues (5 sessions par jour de 50 bouffées chacune). 3	Les techniques de dosages des carbonyles dans les trois expériences n'ont pas été décrites dans l'article.	Niveaux d'exposition de référence pour 1h et 8h d'exposition (OEHHA California Office of Environmental Health Hazard Assessment)	Expérience 1 = Au maximum, 49 mg/jour, Expérience 2 (maison) au maximum avec 4,8V = 12 µg/m ³ , Expérience 3 (bar) en moyenne = 135 µg/m ³	Expérience 1 = Au maximum, 10 mg/jour, Expérience 2 (maison) maximum avec 4,8V = 2,6 µg/m ³ , Expérience 3 (bar) en moyenne = 28 µg/m ³ .	1/ Avec 250 bouffées/jour et des voltages de 3,8 à 4,8 V, les taux de formaldéhyde et d'acroléine dépassent les limites professionnelles américaines. Les taux de formaldéhyde à partir de 100 bouffées quotidiennes étaient supérieurs à

			expériences ont été réalisées: 1/ dosages des carbonyles dans la vapeur produite par les EC avec différents E-liquides du marché. 2/ dosage de l'émission des carbonyles dans l'air ambiant d'une maison à différents voltages (en plus des quantités déjà présentes dans la pièce) 3/ dosage de l'émission des carbonyles dans un bar.					celles inhalées par un fumeur consommant 10 cigarettes conventionnelles par jour. 2/ A la maison les taux de carbonyles n'ont pas dépassé les niveaux d'exposition de référence (OEHHA pour 8h d'exposition), sauf lorsqu'un dispositif était utilisé à 4,8 V. 3/ Dans les bars, les quantités de formaldéhyde et l'acroléine ont dépassé les taux d'exposition de référence d'une heure à 4,8V, et dépassé les références pour 8 h d'exposition dans plusieurs bars avec des conditions moins
--	--	--	---	--	--	--	--	--

								intenses.
4 9	Shahab 2017 UK ⁶⁷	Seuls, les résultats des utilisateurs exclusifs de EC est ici pris en compte. (méthodologie Nelson 2015 - pas d'indication des types de EC utilisés ni des E-liquides)	181 participants de 18 ans et plus répartis en 5 groupes équivalents: fumeurs de cigarettes (5 ou plus tous les jours sur les 6 derniers mois), cigarettes et TSN, cigarettes et EC, non-fumeurs sous TSN, vapoteurs exclusifs avec nicotine. Etaient exclus les personnes qui utilisaient à la fois les TRN et les EC, les femmes enceintes, les personnes ayant des antécédents	Dosages de la nicotine salivaire, de la cotinine, du CO dans l'air expiré. Dosages des métabolites urinaires de la nicotine. Mesure des composés organiques volatiles par chromatographie liquide / ionisation à pression atmosphérique / spectrométrie de masse ou ultra haute performance chromatographie en phase liquide couplée à ionisation par électronébulisation et spectrométrie	Résultats des dosages du CEMA et de 3 HPMA dans les urines des fumeurs exclusifs.	NA	CEMA = 54,6 (41,7-71,4) pour EC exclusifs vs 119,8 (88,2-162,9) pour les fumeurs exclusifs. 3 HPMA = 175,3 (124-247,8) pour EC exclusifs vs 488,4 (345,1-691,2) pour fumeurs exclusifs.	En conclusion, l'utilisation à long terme des TSN seulement ou des EC uniquement chez les anciens fumeurs est associée à des niveaux considérablement réduits de substances cancérogènes et de toxines sélectionnées par rapport au tabagisme combustible. Pas de conclusion particulière des auteurs sur l'acroléine.

			de maladie cardiaque ou pulmonaire; ou des saignements des gencives, une maladie ou une infection active dans les 24 heures suivant leur rendez-vous.	de masse. Dosages du N-acetyl-S-(2-carboxyethyl)-L-cystéine (CEMA) et du 3 HPMA (métabolites de l'acroléine) exprimés en ng/mg de créatinine dans les urines.				
50	Dawkins 2018 UK ⁶⁸	20 usagers expérimentées de EC volontaires, utilisant une EC de type eVic suprême avec chambre nautilus aspire Tank, pendant 4 semaines. 4 conditions différentes: 1/ faible quantité de nicotine (6 mg/ml) et puissance fixe, 2/ faible quantité de nicotine et puissance ajustable, 3/ forte	Tous les participants devaient être utilisateurs exclusifs de EC depuis au moins 3 mois avec un E-liquide de 12 mg/ml au moins. Etaient exclues les femmes enceintes ou allaitantes. Le nombre de bouffées par jour, durées des bouffées, intervalle entre chaque bouffée mesuré pour	Conditions d'utilisation (nombre de bouffées ...) et effets subjectifs (urgence à vapoter, effets négatifs ... Dosage du 3 HPMA (métabolite de acroléine) et du formate (métabolite du formaldéhyde) dans les urines des participants. Les Résultats de 3 HPMA sont exprimés en	Aucun	De 7,61 (7,24) pour le groupe 4 à 18,01 (23,56) pour le groupe 2. Il y a donc une différence de production de formate entre le groupe 1 et les autres groupes sans que cette différence soit significative. En supprimant	De 211,83 (133,09) pour le groupe 1 à 378,35 (467,35) pour le groupe 4. Pas de différences significatives selon le taux de nicotine, la puissance ou les effets principaux décrits par les participants.	Les niveaux de 3-HPMA se situent dans la fourchette observée chez les utilisateurs exclusifs des EC dans d'autres études, bien que légèrement supérieurs à ceux rapportés par Shahab et al (2017). Les auteurs disent être les premiers à mesurer le formate comme une estimation de l'exposition

		quantité de nicotine à 18 mg/ml avec puissance fixe, 4/ forte quantité de nicotine et puissance ajustable. Lors des deux premières semaines, le voltage était fixé à 4,0V, puis libre les deux semaines suivantes pour les groupes 2 et 4 (entre 3,0 et 6,0V)	chaque condition.	ng/mg de créatinine. les résultats de Formate sont en µg/mg de créatinine. (moyenne et écart type)		du calcul les résultats aberrants, la différence entre le groupe nicotine 6mg et le groupe nicotine 18mg est devenu significatif (p<0,008).		au formaldéhyde, chez les utilisateurs de EC. Bien que ces résultats suggèrent un effet du comportement compensatoire sur l'exposition au formaldéhyde, ils ne sont en aucun cas concluants. la taille de l'échantillon était petite et l'influence d'autres aliments et médicaments (non mesurés ici) connus pour influencer l'exposition au formaldéhyde ne peut être exclue.
5 1	Johnson 2018 USA ⁶⁹	Cette étude visait à caractériser les expositions secondaires à la	L'échantillonnage a été effectué à l'aide de trois types de pompes	Dosages de l'acroléine réalisée selon les recommandations	Un échantillonnage de contrôle a été effectué lorsque	12,0 (6,5-59) vs 12,5 (9,9-20) dans les salles vides	L'acroléine n'a été détectée sur aucun tube sorbant de	Les résultats indiquent que l'exposition secondaire à la

		<p>EC dans les conventions et événements publics sur les EC.</p> <p>L'échantillonnage de l'air pour le formaldéhyde, l'acétaldéhyde, l'acroléine, la nicotine et le propylèneglycol a été effectué lors de trois conventions sur les EC et d'un petit événement d'avril 2016 à mars 2017 dans trois États du sud-est des États-Unis. Les bénévoles ont assisté aux événements en tant que membres du public et portaient des sacs à dos contenant des pompes d'échantillonnage de l'air.</p>	d'air.	<p>de l'Occupational Safety and health Administration (OSHA) et du formaldéhyde selon les recommandations de la EPA Compendium Method TO-11A (Epa, 1999). Résultats exprimés en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (médiane, mini-max).</p>	<p>les sites étaient bondés pour les événements autres que la EC. Un échantillonnage de contrôle supplémentaire a été effectué dans deux endroits où ils étaient vides.</p>	<p>et 10,5 (9,0-45) dans les salles surpeuplées.</p>	<p>contrôle ou d'échantillonnage et ce produit chimique est exclu de l'analyse.</p>	<p>EC est une source d'exposition élevée à la nicotine et au propylène glycol. Les expositions passives aux EC ne contenaient pas de concentrations constamment élevées de formaldéhyde ou d'acétaldéhyde.</p>
--	--	--	--------	--	---	--	---	--

52	Rubinstein 2018 USA ⁷⁰	Les variables retenues sont: délai entre la dernière utilisation et l'étude, fréquence d'utilisation, nombre de sessions de vape par jour, nombre de bouffées par session, durée de chaque session en minutes, contenu en nicotine, type d'arôme, cigarettes fumées dans les 30 derniers jours (oui ou non)	Adolescents de 13 à 18 ans ayant utilisé une EC au moins un jour sur les 30 derniers jours et ayant eu au moins 10 expériences dans leur vie. 67 sont vapoteurs exclusif, 16 sont des vapo-fumeurs.	Dosage du 3 HPMA dans les urines. Résultats exprimés en ng/mg de créatinine avec écart interquartile.	20 adolescents n'ayant jamais ni fumé ni vapoté (vérifié sur dosages cotinine et NNAL) participant à une autre étude sur le vapotage passif.	NA	254,3 (191,4) chez les vapoteurs exclusifs vs 439,7 (224,1) chez les vapo-fumeurs et 192,8 (261,6) chez les contrôles.	L'excrétion urinaire des métabolites de l'acroléine (et du benzène, de l'oxyde d'éthylène, de l'acrylonitrile, de l'acrylamide) était significativement plus élevée chez les utilisateurs doubles que chez les utilisateurs de EC (tous p <0,05). L'excrétion des métabolites de l'acroléine, (et de de l'acrylonitrile, de l'oxyde de propylène, de l'acrylamide et du crotonaldéhyde) était significativement plus élevée chez les utilisateurs de
----	-----------------------------------	---	---	---	--	----	--	--

								EC que chez les témoins (tous p <0,05).
--	--	--	--	--	--	--	--	---

Tableau des abréviations employées

ACGIH	The American Conference of Governmental Industrial Hygienists
ATSDR	The Agency for toxic substances and disease registry
3 HPMA	N-acetyl-S-(3-hydroxypropyl)-L-cystéine
CC	Cigarette conventionnelle
CEMA	N-acetyl-S-(2-carboxyethyl)-L-cystéine
COV	Composés Organiques Volatils
COVS	Composés Organiques Semi-Volatils
DNPH	2,4-dinitrophenylhydrazine
EC	Cigarette Electronique
E-liquide	Liquide pour cigarette électronique
EPA	Environmental Protection Agency
HPHC	composants nocifs et potentiellement nocifs
HPLC	chromatographie en phase liquide à haute performance
HQ-DNPH	hydroquinone-DNPH

LOQ	Limite de Quantification
OEHHA	The Office of Environmental Health Hazard Assessment
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PV	Propylèneglycol
UPLC-UV	Ultra Performance Liquid Chromatography
USEPA	United States Environmental Protection Agency
VG	Glycérol ou Glycérine Végétale
VGAI	Valeurs Guides de qualité d’Air Intérieur
VTR	Valeurs Toxicologiques de Référence

Encadré

La topographie du tabagisme – ou topographie des bouffées - est une représentation des caractéristiques physiques du comportement du fumeur, telles que le nombre de bouffées, le volume des bouffées, le débit moyen, la durée de la bouffée et l'intervalle entre les bouffées.

Ref: De Jesus S. Smoking Topography. In: Gellman M, Turner JR, eds. *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. New York, NY: Springer New York; 2017:1-2.

Références

- 1 Farsalinos KE, Poulas K, Voudris V, Le Houezec J. Electronic cigarette use in the European Union: analysis of a representative sample of 27 460 Europeans from 28 countries. *Addiction* 2016 ;111:2032-2040
- 2 Eurobarometer 2017 ,
<https://ec.europa.eu/commfrontoffice/publicopinion/index.../79002>. Page consultée le 27/09/2018
- 3 HAS, Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours ; recommandations de bonnes pratiques, 2014,
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/argumentaire_scientifique_arret_de_la_consommation_de_tabac.pdf. Page consultée le 13/09/2017
- 4 Classification des substances cancérigènes pas le CIRC. Cancer Environnement.
<http://www.cancer-environnement.fr/478-Classification-des-substances-cancerogenes.ce.aspx>. Page consultée le 01/09/2016
- 5 INRS : le point des connaissances sur le formaldéhyde : file://pbr-nas/nas/USER/HOMEDIR/3127690/Mes_Documents/Downloads/ed5032.pdf. Page consultée le 07/07/2016
- 6 IARC. Formaldehyde, vol 88. 2006. <http://www.cancer-environnement.fr/Portals/0/Documents%20PDF/Rapport/OMS-WHO/IARC/CIRC,%20Monographie%20Volume%2088,%202006%20-%20Formaldehyde,%202-Butoxyethanol%20and%201-tert-Butoxypropan-2-ol.pdf>. Pages consultées le 07/07/2016
- 7 ANSES. Avis de l'ANSES relatif à la révision des valeurs de référence pour le formaldéhyde : février 2018.
<https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2017SA0041Ra.pdf>. Page consultée le 24/01/2019
- 8 WHO.Guidelines for Indoor Air Quality : selected Polluants ; WHO : Copenhagen, Denmark, 2010.
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/128169/e94535.pdf. Page 142 consultée le 13/08/2018
- 9 Appendix D. OEHHA 2008.
<https://oehha.ca.gov/media/downloads/cmr/appendixd1final.pdf>. Page 384 consultée le 28/09/2018
- 10 Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation. 1999. http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/psl2-lsp2/acrolein/acrolein-fra.pdf. Page consultée le 04/07/2016
- 11 ANSES. Propositions de valeurs guides de qualité d'air intérieur, l'acroléine.
<https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2011sa0354Ra.pdf>. Page consultée le 04/07/2016
- 12 Lyon JP, Jenkins LJ Jr, Jones RA, Coon RA, Siegel J: Repeated and continuous exposure of laboratory animals to acrolein. *Toxicol Appl Pharmacol* 1970 ;17:726-32
- 13 Bein, K, Leikauf G.D. Acrolein – a pulmonary hazard. *Mol. Nutr. Food Res* 2011;55,1342–1360.
- 14 Moretto N, Volpi, Pastore F, Facchinetti F. Acrolein effects in pulmonary cells: relevance to chronic obstruction pulmonary disease. *Ann. N.Y. Acad Sci* 2012;1259, 39–46.

- 15 Feng Z, Hu W, Hu Y, Tang MS. Acrolein is a major cigarette-related lung cancer agent : Preferential binding at p53 mutational hotspots and inhibition of DNA repair. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:15404-9
16. Dorman DC, Struve MF, Wong BA, Marshall MW, Gross EA, Willson GA. Respiratory tract responses in male rats following subchronic acrolein inhalation. *Inhal Toxicol* 2008;20:205-16
- 17 Cunningham FH, Fiebelkorn S, Johnson M, Meredith C: A novel application of the Margin of Exposure approach : Segregation of tobacco smoke toxicants. *Food and Chemical Toxicology* 2011;49 : 2921–33
- 18 Farsalinos KE, Gillman IG, Melvin MS, Paolantonio AR, Gardow WJ, Humphries KE, Brown SE, Poulas K, Voudris V. Nicotine levels and presence of selected tobacco-derived toxins in tobacco flavoured electronic cigarette refill liquids. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:3439-52.
- 19 Uchiyama S, Inaba Y, Kunugita N. Determination of acrolein and other carbonyls in cigarette smoke using coupled silica cartridges impregnated with hydroquinone and 2,4-dinitrophenylhydrazine. *J Chromatogr A*. 2010;1217:4383-8.
- 20 Lauterbach, J.H, Laugesen, M: Comparison of toxicant levels in mainstream aerosols generated by Ruyan® electronic nicotine delivery systems (ENDS) and conventional cigarette products. *Toxicologist* 2012;126 (1) http://www.xignis.ch/media_xignis/navi_3/news2012sotposter1861.pdf. Page consultée le 07/07/2016
- 21 McAuley TR, Hopke PK, Zhao J, Babaian S. Comparison of the effects of e-cigarette vapor and cigarette smoke on indoor air quality. *Inhal Toxicol* 2012;24:850-7
22. Schripp T, Markewitz D, Uhde E, Salthammer T. Does e-cigarette consumption cause passive vaping ? *Indoor Air* 2013;23:25-31.
- 23 Uchiyama S, Ohta K, Inaba Y, Kunugita N. Determination of carbonyl compounds generated from the E-cigarette using coupled silica cartridges impregnated with hydroquinone and 2,4-dinitrophenylhydrazine, followed by high-performance liquid chromatography. *Anal Sci* 2013;29:1219-22.
- 24 Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Kurek J, Prokopowicz A, Jablonska-Czapla M, Rosik-Dulewska C, Havel C, Jacob P, Benowitz N. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control* 2014;23:133-9
- 25 Hutzler C, Paschke M, Kruschinski S, Henkler F, Hahn J, Luch A. Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes. *Arch Toxicol* 2014;88:1295-308.11.
- 26 Kosmider L, Sobczak A, Fik M, Knysak J, Zaciera M, Kurek J, Goniewicz ML. Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors: effects of nicotine solvent and battery output voltage. *Nicotine Tob Res* 2014;16:1319-26.
- 27 Tayyarah R, Long GA. Comparison of select analytes in aerosol from e-cigarettes with smoke from conventional cigarettes and with ambient air. *Regul Toxicol Pharmacol* 2014;70:704-10.
- 28 Blair SL, Epstein SA, Nizkorodov SA, Staimer N. A real-time fast-flow tube study of VOC and particulate emissions from electronic, potentially reduced-harm, conventional, and reference cigarettes. *Aerosol Sci Technol* 2015;49:816-827.
- 29 Farsalinos KE, Voudris V, Poulas K. E-cigarettes generate high levels of aldehydes only in 'dry puff' conditions. *Addiction* 2015;110:1352-6

-
- 30 Geiss O, Bianchi I, Barahona F, Barrero-Moreno J. Characterisation of mainstream and passive vapours emitted by selected electronic cigarettes. *Int J Hyg Environ Health* 2015;218:169-80
- 31 Herrington JS, Myers C. Electronic cigarette solutions and resultant aerosol profiles. *J Chromatogr A* 2015;1418:192-9.
- 32 Jensen RP, Luo W, Pankow JF, Strongin RM, Peyton DH. Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. *N Engl J Med* 2015;372:392-4
- 33 Laugesen M. Nicotine and toxicant yield ratings of electronic cigarette brands in New Zealand. *N Z Med J* 2015;128:77-82.
- 34 El-Hellani A, Salman R, El-Hage R, Talih S, Malek N, Baalbaki R, Karaoghlanian N, Nakkash R, Shihadeh A, Saliba NA. Nicotine and Carbonyl Emissions From Popular Electronic Cigarette Products: Correlation to Liquid Composition and Design Characteristics. *Nicotine Tob Res* 2016. pii: ntw280. [Epub ahead of print]
- 35 Flora JW, Meruva N, Huang CB, Wilkinson CT, Ballentine R, Smith DC, Werley MS, McKinney WJ. Characterization of potential impurities and degradation products in electronic cigarette formulations and aerosols. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016;74:1-11
- 36 Geiss O, Bianchi I, Barrero-Moreno J. Correlation of volatile carbonyl yields emitted by e-cigarettes with the temperature of the heating coil and the perceived sensorial quality of the generated vapours. *Int J Hyg Environ Health* 2016;219:268-77
- 37 Gillman IG, Kistler KA, Stewart EW, Paolantonio AR. Effect of variable power levels on the yield of total aerosol mass and formation of aldehydes in e-cigarette aerosols. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016;75:58-65
- 38 Havel CM, Benowitz NL, Jacob P 3rd, St Helen G. An Electronic Cigarette Vaping Machine for the Characterization of Aerosol Delivery and Composition. *Nicotine Tob Res* 2016. pii: ntw147. [Epub ahead of print]
- 39 Jo SH, Kim KH. Development of a sampling method for carbonyl compounds released due to the use of electronic cigarettes and quantitation of their conversion from liquid to aerosol. *J Chromatogr A* 2016;1429:369-73
- 40 Khlystov A, Samburova V: Flavoring Compounds Dominate Toxic Aldehyde Production during E-Cigarette Vaping. *Environ Sci Technol* 2016;50:13080-13085.
- 41 Sleiman M, Logue JM, Montesinos VN, Russell ML, Litter MI, Gundel LA, Destailats H. Emissions from Electronic Cigarettes: Key Parameters Affecting the Release of Harmful Chemicals. *Environ Sci Technol* 2016;50:9644-51
- 42 Talih S, Balhas Z, Salman R, Karaoghlanian N, Shihadeh A. "Direct Dripping": A High-Temperature, High-Formaldehyde Emission Electronic Cigarette Use Method. *Nicotine Tob Res* 2016;18:453-9.
- 43 Uchiyama S, Senoo Y, Hayashida H, Inaba Y, Nakagome H, Kunugita N. Determination of Chemical Compounds Generated from Second-generation E-cigarettes Using a Sorbent Cartridge Followed by a Two-step Elution Method. *Anal Sci* 2016;32:549-55
- 44 Beauval N, Antherieu S, Soyeux M, Gengler N, Grova N, Howsam M, Hardy EM, Fischer M, Appenzeller BMR, Goossens JF, Allorge D, Garçon G, Lo-Guidice JM, Garat A. Chemical Evaluation of Electronic Cigarettes: Multicomponent Analysis of Liquid Refills and their Corresponding Aerosols. *J Anal Toxicol* 2017;41:670-678
- 45 Farsalinos KE, Voudris V, Spyrou A, Poulas K. E-cigarettes emit very high formaldehyde levels only in conditions that are aversive to users : A replication study under verified realistic use conditions. *Food Chem Toxicol* 2017;109:90-94

-
- 46 Flora JW, Wilkinson CT, Wilkinson JW, Lipowicz PJ, Skapars JA, Anderson A, Miller JH. Method for the Determination of Carbonyl Compounds in E-Cigarette Aerosols. *J Chromatogr Sci* 2017;55:142-148
- 47 Klager S, Vallarino J, MacNaughton P, Christiani DC, Lu Q, Allen JG: Flavoring Chemicals and Aldehydes in E-Cigarette Emissions. *Environ Sci Technol*. 2017;51:10806-10813
- 48 Kosmider L, Kimber CF, Kurek J, Corcoran O, Dawkins LE. Compensatory Puffing With Lower Nicotine Concentration E-liquids Increases Carbonyl Exposure in E-cigarette Aerosols. *Nicotine Tob Res* 2018;20:998-1003
- 49 Ogunwale MA, Li M, Ramakrishnam Raju MV, Chen Y, Nantz MH, Conklin DJ, Fu XA: Aldehyde Detection in Electronic Cigarette Aerosols. *ACS Omega* 2017;2:1207-1214
- 50 Sala C, Medana C, Pellegrino R, Aigotti R, Bello FD, Bianchi G, Davoli E: Dynamic measurement of newly formed carbonyl compounds in vapors from electronic cigarettes. *Eur J Mass Spectrom (Chichester)* 2017;23:64-69
- 51 Salamanca JC, Munhenzva I, Escobedo JO, Jensen RP, Shaw A, Campbell R, Luo W, Peyton DH, Strongin RM. Formaldehyde Hemiacetal Sampling, Recovery, and Quantification from Electronic Cigarette Aerosols. *Sci Rep* 2017;7:11044
- 52 Wang P, Chen W, Liao J, Matsuo T, Ito K, Fowles J, Shusterman D, Mendell M, Kumagai K. A Device-Independent Evaluation of Carbonyl Emissions from Heated Electronic Cigarette Solvents. *PLoS One* 2017 11;12:e0169811
- 53 Farsalinos KE, Kistler KA, Pennington A, Spyrou A, Kouretas D, Gillman G: Aldehyde levels in e-cigarette aerosol: Findings from a replication study and from use of a new-generation device. *Food Chem Toxicol* 2018;111:64-70
- 54 Farsalinos KE, Voudris V: Do flavouring compounds contribute to aldehyde emissions in e-cigarettes? *Food Chem Toxicol* 2018;115:212-217
- 55 Korzun T, Lazurko M, Munhenzva I, Barsanti KC, Huang Y, Jensen RP, Escobedo JO, Luo W, Peyton DH, Strongin RM. E-Cigarette Airflow Rate Modulates Toxicant Profiles and Can Lead to Concerning Levels of Solvent Consumption. *ACS Omega*. 2018;3:30-36
- 56 Qu Y, Kim KH, Szulejko JE: The effect of flavor content in e-liquids on e-cigarette emissions of carbonyl compounds. *Environ Res* 2018;166:324-333
- 57 Salamanca JC, Meehan-Atrash J, Vreeke S, Escobedo JO, Peyton DH, Strongin RM. E-cigarettes can emit formaldehyde at high levels under conditions that have been reported to be non-averse to users. *Sci Rep* 2018;8:7559
- 58 Schober W, Szendrei K, Matzen W, Osiander-Fuchs H, Heitmann D, Schettgen T, Jörres RA, Fromme H. Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. *Int J Hyg Environ Health* 2014;217:628-37
- 59 Hecht SS, Carmella SG, Kotandeniya D, Pillsbury ME, Chen M, Ransom BW, Vogel RI, Thompson E, Murphy SE, Hatsukami DK. Evaluation of toxicant and carcinogen metabolites in the urine of e-cigarette users versus cigarette smokers. *Nicotine Tob Res* 2015;17:704-9
- 60 O'Connell G, Colard S, Cahours X, Pritchard JD. An Assessment of Indoor Air Quality before, during and after Unrestricted Use of E-Cigarettes in a Small Room. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:4889-907
- 61 Cravo AS, Bush J, Sharma G, Savioz R, Martin C, Craige S, Walele T. A randomised, parallel group study to evaluate the safety profile of an electronic vapour product over 12 weeks. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016;81 Suppl 1:S1-S14

- 62 Maloney JC, Thompson MK, Oldham MJ, Stiff CL, Lilly PD, Patskan GJ, Shafer KH, Sarkar MA. Insights from two industrial hygiene pilot e-cigarette passive vaping studies. *J Occup Environ Hyg* 2016;13:275-83
- 63 McRobbie H, Phillips A, Goniewicz ML, Smith KM, Knight-West O, Przulj D, Hajek P. Effects of Switching to Electronic Cigarettes with and without Concurrent Smoking on Exposure to Nicotine, Carbon Monoxide, and Acrolein. *Cancer Prev Res (Phila)* 2015;8:873-8
- 64 Goniewicz ML, Gawron M, Smith DM, Peng M, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Exposure to Nicotine and Selected Toxicants in Cigarette Smokers Who Switched to Electronic Cigarettes. A Longitudinal Within-Subjects Observational Study. *Nicotine Tob Res* 2017;19:160-167
- 65 Liu J, Liang Q, Oldham MJ, Rostami AA, Wagner KA, Gillman IG, Patel P, Savioz R, Sarkar M. Determination of Selected Chemical Levels in Room Air and on Surfaces after the Use of Cartridge- and Tank-Based E-Vapor Products or Conventional Cigarettes. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14. pii: E969
- 66 Logue JM, Sleiman M, Montesinos VN, Russell ML, Litter MI, Benowitz NL, Gundel LA, Destailats H. Emissions from Electronic Cigarettes: Assessing Vapers' Intake of Toxic Compounds, Secondhand Exposures, and the Associated Health Impacts. *Environ Sci Technol* 2017;51:9271-9279.
- 67 Shahab L, Goniewicz ML, Blount BC, Brown J, McNeill A, Alwis KU, Feng J, Wang L, West R. Nicotine, Carcinogen, and Toxin Exposure in Long-Term E-Cigarette and Nicotine Replacement Therapy Users : A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med* 2017;166:390-400
- 68 Dawkins L, Cox S, Goniewicz M, McRobbie H, Kimber C, Doig M, Kośmider L. Real-world' compensatory behaviour with low nicotine concentration e-liquid: subjective effects and nicotine, acrolein and formaldehyde exposure. *Addiction* 2018;113:1874-1882
- 69 Johnson JM, Naeher LP, Yu X, Rathbun SL, Muilenburg JL, Wang JS. Air monitoring at large public electronic cigarette events. *Int J Hyg Environ Health* 2018;221:541-547
- 70 Rubinstein ML, Delucchi K, Benowitz NL, Ramo DE. Adolescent Exposure to Toxic Volatile Organic Chemicals From E-Cigarettes. *Pediatrics* 2018;141. pii: e20173557
- 71 Farsalinos KE, Gillman G. Carbonyl Emissions in E-cigarette Aerosol. A Systematic Review and Methodological Considerations. *Front Physiol* 2018;8:1119
- 72 Zainol Abidin N, Zainal Abidin E, Zulkifli A, Karuppiah K, Syed Ismail SN, Amer Nordin AS. Electronic cigarettes and indoor air quality: a review of studies using human volunteers. *Rev Environ Health* 2017;32:235-244
- 73 Pisinger C, Døssing M. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. *Prev Med* 2014;69:248-60
- 74 https://www.coresta.org/sites/default/files/technical_documents/main/CRM_78.pdf. Page consultée le 15/09/2018
- 75 Farsalinos KE, Gillman IG, Melvin MS, Paolantonio AR, Gardow WJ, Humphries KE, Brown SE, Poulas K, Voudris V. Nicotine levels and presence of selected tobacco-derived toxins in tobacco flavoured electronic cigarette refill liquids. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:3439-52
- 76 Behar RZ, Hua M, Talbot P. Puffing topography and nicotine intake of electronic cigarette users. *PLoS One* 2015;10:e0117222
- 77 Robinson RJ, Hensel EC, Morabito PN, Roundtree KA. Electronic Cigarette, Topography, in the Natural Environment. *PLoS One* 2015;8:10:e0129296

- 78 Vansickel AR, Edmiston JS, Liang Q, Duhon C, Connell C, Bennett D, Sarkar M. Characterization of puff topography of a prototype electronic cigarette in adult exclusive cigarette smokers and adult exclusive electronic cigarette users. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018 ;98:250-256
- 79 Darrall KG. Smoking machine parameters and cigarette smoke yields. *Sci Total Environ* 1988 ;74:263-78.
- 80 Farsalinos K, Poulas K, Voudris V. Changes in Puffing Topography and Nicotine Consumption Depending on the Power Setting of Electronic Cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2018;20:993-997.
- 81 Etter JF. A longitudinal study of cotinine in long-term daily users of e-cigarettes. *Drug Alcohol Depend* 2016;160:218-21
- 82 Beauval N, Verrièle M, Garat A, Fronval I, Dusautoir R, Anthérieu S, Garçon G, Lo-Guidice JM, Allorge D, Locoge N. Influence of puffing conditions on the carbonyl composition of e-cigarette aerosols. *Int J Hyg Environ Health* 2019;222:136-146
- 83 Soar K, Kimber C, McRobbie H, Dawkins LE. Nicotine absorption from e-cigarettes over 12 months. *Addict Behav* 2019 ;91:102-105
- 84 Farsalinos KE. E-cigarette : 60 millions de consommateurs invente de nouvelles lois en mathématiques et ne connaît pas son sujet. <https://fr.vapingpost.com/e-cigarette-60-millions-de-consommateurs-invente-de-nouvelles-lois-en-mathematiques-ne-connaît-pas-son-sujet/>; page consultée le 27/12/2017
- 85 Kershaw O: Dry puff and electronic cigarettes. *Addiction* 2015;110:2038
- 86 Qu Y, Szulejko Jan E, Kim Ki-Hyun, Jo Sang-Hee. The effect of varying battery voltage output on the emission rate of carbonyls released from e-cigarette smoke. *Microchemical Journal* 2019;145:47-54.
- 87 Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519
- 88 Aubin HJ, Guénel P, Boutron-Ruault MC, Matrat M, Luquiens A, Dupont P. E-Cigarettes and Toxin Exposure. *Ann Intern Med* 2017;167:524-5
- 89 Dupont P, Benyamina A, Aubin HJ. Safety of long-term nicotine use: An ongoing debate. *Rev Mal Respir* 2016;33:892-8
- 90 Garcia-Arcos I, Geraghty P, Baumlin N, Campos M, Dabo AJ, Jundi B, Cummins N, Eden E, Grosche A, Salathe M, Foronjy R. Chronic electronic cigarette exposure in mice induces features of COPD in a nicotine-dependent manner. *Thorax* 2016;71:119-1129
- 91 Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010;34:J258-65
- 92 Stephens WE: Comparing the cancer potencies of emissions from vapourised nicotine products including e-cigarettes with those of tobacco smoke. *Tob Control* 2017. pii: tobaccocontrol-2017-053808.
- 93 Jankowski M, Brożek G, Lawson J, Skoczyński S, Zejda JE. E-smoking: Emerging public health problem? *Int J Occup Med Environ Health* 2017;30:329-344
- 94 Chen J, Bullen C, Dirks K: A Comparative Health Risk Assessment of Electronic Cigarettes and Conventional Cigarettes. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14. pii: E382
- 95 Pack EC, Kim HS, Jang DY, Koo YJ, Yu HH, Lee SH, Lim KM, Choi DW. Risk assessment of toxicants on WHO TobReg priority list in mainstream cigarette smoke using human-smoked yields of Korean smokers. *Environ Res* 2018;169:206-219

-
- 96 The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Public Health Consequences of E-Cigarettes. Washington, DC: National Academies Pr; 2018. Accessed at www.nationalacademies.org/eCigHealthEffects on 24 January 2018.
- 97 Rigotti_NA. Balancing the Benefits and Harms of E-Cigarettes: A National Academies of Science, Engineering, and Medicine Report. *Ann Intern Med* 2018;168:666-7